Aminoxid-, Urethan- und Harnstoff-Funktionen als potentielle Nachbargruppen bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer Amine

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der

Universität Düsseldort

vorgelegt von

Gisela Tröster

aus Stuttgart

Düsseldorf 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0007

Aminoxid-, Urethan- und Harnstoff-Funktionen als potentielle Nachbargruppen bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer Amine

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der

Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Gisela Tröster

aus Stuttgart

Düsseldorf 198o

Referent: Prof. Dr. H. Möhrle
Korreferent: Prof. Dr. H. Weber
Tag der mündlichen Prüfung: 21. 11. 198o

meiner Großmutter

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit entstand unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf.
Für die stets großzügig gewährte Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit und viele ermutigende Gespräche danke ich Herrn Professor Möhrle ganz herzlich.

Herrn Professor Dr.H.Weber danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.1	Einleitung	1
1.2	Mechanismus der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer Amine	2
2.	Aminoxidfunktionen als potentielle Nachbargruppen bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer Amine	5
2.1	Problemstellung	5
2.2	Aliphatische Aminoxidgruppen	7
2.3	Modellsubstanzen mit Ethylendiaminstruktur	7
2.4	3-Aminoxidmethyl-substituierte N-Methylpiperidin-derivate	1o
2.5	Heteroaromatische N-Oxidgruppen	14
2.6	Offenkettige tertiäre Amine	15
2.7	Cyclische tertiäre Amine	22
2.7.1	Pyridin-1-oxid-derivate	22
2.7.2	Chinolin-1-oxid-derivate	34
2.7.3	2-Piperidino-pyridin-1-oxid-derivate	42
2.8	Diskussion des Reaktionsmechanismus	44
3.	Urethan- und Harnstoff-Funktionen als potentielle Nachbargruppen bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer Amine	47
3.1	Problemstellung	47
3.2	N-Piperidinoalkylharnstoff-derivate	49
3.3	In 3-Stellung substituierte N-Methylpiperidin-derivate	54
3.4	Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen von 87 - 94	61

3.5 Diskussion des Reaktionsmechanismus 72

4. Amindehydrierungen mit Hg(II)-verbindungen bei Einsatz verschiedener Komplexbildner 75

4.1 Einleitung und Problemstellung 75

4.2 Modellsubstanz 77

4.3 Modifizierte Hg(II)-EDTA-Dehydrierung mit einem Verhältnis HgO : Na_2EDTA wie 1o : 1 77

4.4 Dehydrierungen mit wasserlöslichen Komplexbildnern 78

4.5 Dehydrierungen in nichtwäßrigen Systemen 85

4.6 Dehydrierungen mit Kronenethern als Komplexierungsmittel 87

4.7 Isolierung einer Trichlormethylquecksilber(II)-chloro-kronenether Verbindung 9o

4.8 Diskussion der Eigenschaften verschiedener Komplexbildner 97

5. Zusammenfassung 99

6. Beschreibung der Versuche 1o2

7. Literaturverzeichnis 177

1.1 Einleitung

Bei der Quecksilber(II)-ethylendiamintetraessigsäure-Dehydrierung tertiärer Amine wurde von Möhrle und Mitarb. schon eine große Zahl nucleophiler Gruppen hinsichtlich einer Nachbargruppenbeteiligung untersucht.

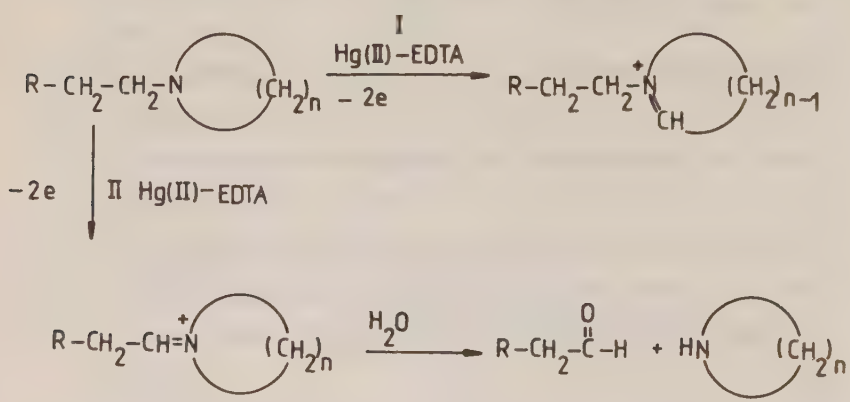
So kamen z.B. Aminoalkohole, Aminophenole, aliphatische und araliphatische Diamine [1/2/3], o-Phenylendiamine, o-Aminophenole, o-Aminobenzylamine und o-Aminoacetophenone [4], Amine mit N-funktionellen Carbonsäuregruppen [5], Amine mit aromatischen Carbonsäure- und Carbonsäureesterfunktionen [6], Amine mit Oxim- und Hydroxylaminnachbargruppen [7/8] bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung zum Einsatz.

---

1) H.Möhrle, Arch.Pharm.(Weinheim) 299, 122 (1966) und frühere Mitteilungen
2) H.Möhrle, Chr.Kamper und R.Feil, Z.Naturforsch. 31b, 99 (1976)
3) H.Möhrle und H.Gundlach, Arch.Pharm.(Weinheim) 306, 541 (1973)
4) H.Möhrle und J.Gerloff, Arch.Pharm.(Weinheim) 311, 381 (1978)
5) H.Möhrle und H.J.Hemmerling, Arch.Pharm.(Weinheim) 310, 200 (1977)
6) M.Busch, Dissertation Düsseldorf 1979
7) H.Möhrle und R.Engelsing, Chem.Ber. 106, 1172 (1973)
8) P.Müller, Dissertation Düsseldorf 1979

1.2 Mechanismus der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer Amine

Prinzipiell kann die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer cyclischer Amine auf zwei Reaktionswegen ablaufen.



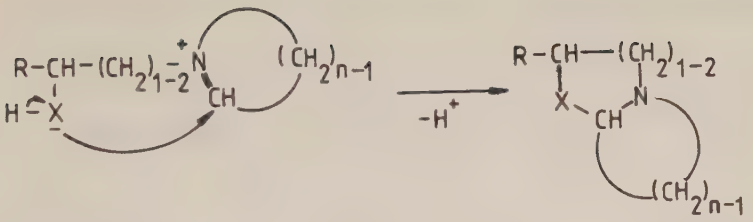
Der erste Schritt der Dehydrierung kann sowohl zu einer exocyclischen, als auch zu einer cyclischen Iminiumverbindung führen.

Ohne Nachbargruppenbeteiligung und bei gleichwertigen sterischen Bedingungen wird kein Reaktionsweg bevorzugt.

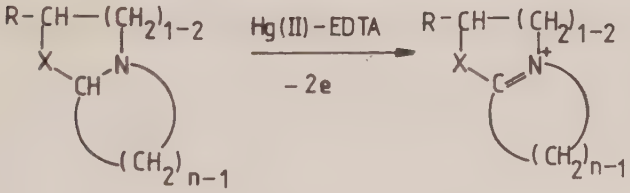
Die exocyclische Iminiumverbindung kann leicht zum entsprechenden Aldehyd und Amin hydrolysiert werden [9].

---

9) H.Möhrle, Arch.Pharm.(Weinheim) 299, 23 (1966)



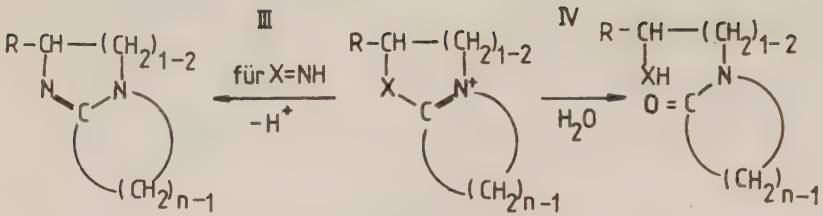
Bei Anwesenheit einer nucleophilen Nachbargruppe im Molekül, die so angeordnet ist, daß ihr nucleophiles Zentrum in einer intramolekularen Mannichreaktion mit der cyclischen Iminiumverbindung unter Ausbildung eines fünf- bis sechsgliedrigen neuen Ringsystems reagieren kann, wird vorwiegend Reaktionsweg I beschritten.



Der entstehende Bicyclus kann bei geeigneter sterischer Anordnung erneut dehydriert werden.

Die Dehydrierung durch einen Quecksilber(II)-EDTA-Komplex erfolgt nach dem stereoelektronischen Prinzip, d.h. die bicyclische Zwischenverbindung kann erneut dehydriert werden, wenn das freie Elektronenpaar am Stickstoff und der zu eliminierende Wasserstoff zueinander transständig sind und in

einer Ebene stehen.



Die neu entstandene Iminiumverbindung kann sich entweder durch Protonenabspaltung stabilisieren (III) und für X= NH zu cyclischen Amidinen führen [3/1o], oder sie reagiert durch Hydrolyse zu den entsprechenden Lactamen [1].
Reaktionsweg III und IV können auch als Konkurrenzreaktion ablaufen [1o].

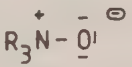
Analoge Überlegungen gelten ebenso bei der Dehydrierung offenkettiger tertiärer Amine [9].

1o) H.Möhrle und S.Mayer, Arch.Pharm.(Weinheim) 3o6, 2o9 (1973)

2. Aminoxid-Funktionen als potentielle Nachbargruppen bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer Amine

2.1 Problemstellung

Es sollte anhand geeigneter Modellsubstanzen untersucht werden, in wie weit aromatische und aliphatische Aminoxide bei geeigneter Stellung im Molekül im Sinne einer Nachbargruppenbeteiligung bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer Amine reagieren können.



Die dipolare N-Oxid-Gruppe kann sowohl als Elektronenakzeptor, als auch als Elektronendonator reagieren.
Der nucleophile Sauerstoff der Aminoxidgruppe könnte deshalb eine Nachbargruppenbeteiligung im gewünschten Sinn ermöglichen.

Der basische Charakter der N-Oxide ist weit schwächer als der der zugrundeliegenden Amine [11], aber eine Salzbildung durch O-Protonierung ist möglich.

---

11) E.Ochiai, "Aromatic Amine Oxides", S.173, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, New York 1967

Nach Möhrle [12] kann keine Dehydrierung des Aminoxidstickstoffs eintreten, da das freie Elektronenpaar, die Voraussetzung für eine Dehydrierung, nicht mehr verfügbar ist. Somit fungiert die Aminoxidfunktion allenfalls als Nachbargruppe.

Das Ziel meiner Arbeit war daher:

1) die Darstellung geeigneter Modellsubstanzen, die mit einer zunächst entstehenden Iminiumverbindung in einer intramolekularen Mannichreaktion unter Ausbildung einer fünf- bis sechsgliedrigen Zwischenstufe reagieren können

2) der Einsatz dieser Modellsubstanzen in die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung und die Identifizierung möglicher Reaktionsprodukte

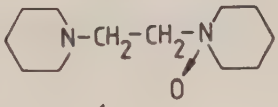
3) die Entwicklung eines Reaktionsmechanismus und gleichzeitig eine Entscheidung, in wie weit die gewählte Gruppe unter Nachbargruppenbeteiligung reagiert

---

12) H.Möhrle, Arch.Pharm.(Weinheim) 298, 1o1 (1965)

2.2 Untersuchung einer Nachbargruppenbeteiligung aliphatischer Aminoxidgruppen bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer Amine

2.3 Modellsubstanzen mit Ethylendiaminstruktur

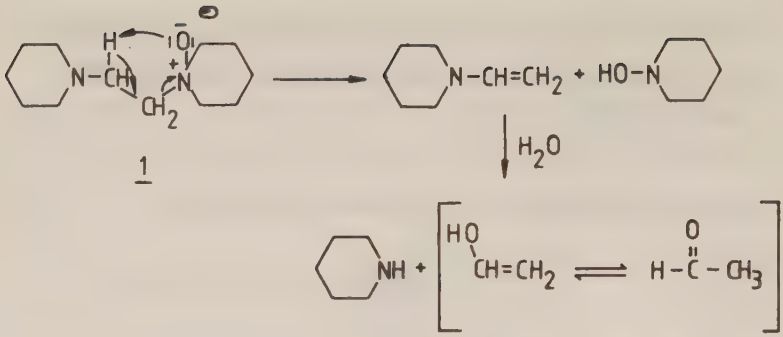


1

Als erste Modellsubstanz mit aliphatischer Aminoxidnachbargruppe wurde das Ethylendiaminderivat 1 untersucht, das leicht durch Wasserstoffperoxidoxidation aus dem Ausgangsamin zugänglich war und als Dihydrochlorid isoliert werden konnte.

Bei Einsatz von 1 als Base in die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung erhielt man nach einstündiger Dehydrierung auf siedendem Wasserbad eine Quecksilberabscheidung von 126 %+. Der Ansatz war schwarz verfärbt, dünnschichtchromatographisch war weder Ausgangssubstanz 1, noch irgendein anderes definiertes Produkt zu erkennen. Bei der Aufarbeitung konnte nur zähes, klebriges Material gewonnen werden.

+ Quecksilberabscheidungen sind immer auf 4 Oxidationsäquivalente (Oxäq.) = 1oo % bezogen.



Wir untersuchten deshalb das Verhalten von 1 allein bei Wärmebelastung. Beim Erwärmen einer wäßrigen Lösung von 1 kam es zu einer thermischen Spaltung des N-Oxides im Sinne eines Cope-Abbaus [13].

Acetaldehyd wurde nach Simon-Awe [14] nachgewiesen. Schon ohne Piperazin-Zusatz verfärbte sich ein mit Reagenzlösung getränktes Filterpapier blau, wenn es mit der Ansatzlösung in Berührung kam. Das bei der thermischen Spaltung entstandene Piperidin konnte nämlich mit gleichem Ergebnis Piperazin ersetzen [14].

Um das Ausmaß einer thermischen Spaltung möglichst gering zu halten, wurden Dehydrierungsversuche bei tieferen Temperaturen durchgeführt, die aber ebenfalls nur harzige Produkte lieferten. Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung setzte

---

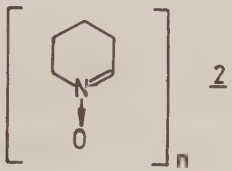
13) A.C.Cope, D.C.McLean und N.A.Nelson, J.Am.Chem.Soc. 77, 1628 (1955)

14) W.Awe und F.Demelius, Pharm.Zentralhalle Dtschl. 90, 73 (1951)

erst oberhalb von 4o° ein, ab 6o° verlief sie mit Quecksilberabscheidungen größer als 5o %.

Es gelang nicht, Acetaldehyd während der Dehydrierung aus dem Ansatz nachzuweisen, wahrscheinlich reagierte die leicht oxidierbare Substanz sofort weiter.

Auch ein Nachweis von 1-Hydroxypiperidin, dem anderen Cope-Spaltungsprodukt, aus dem Ansatz mit TTC-Reagenz [15] war nicht möglich.



2

Eine Erklärung hierfür ergibt die Beobachtung von Thesing und Meyer [16], daß eine Dehydrierung von 1-Hydroxypiperidin, z.B. mit Kaliumhexacyanoferrat(III), zu Verbindung 2 führt, und daraus die Bildung von Dimeren, Trimeren und höhermolekularen Polymeren möglich ist.

Damit erwies sich 1 als Modellsubstanz als ungeeignet.

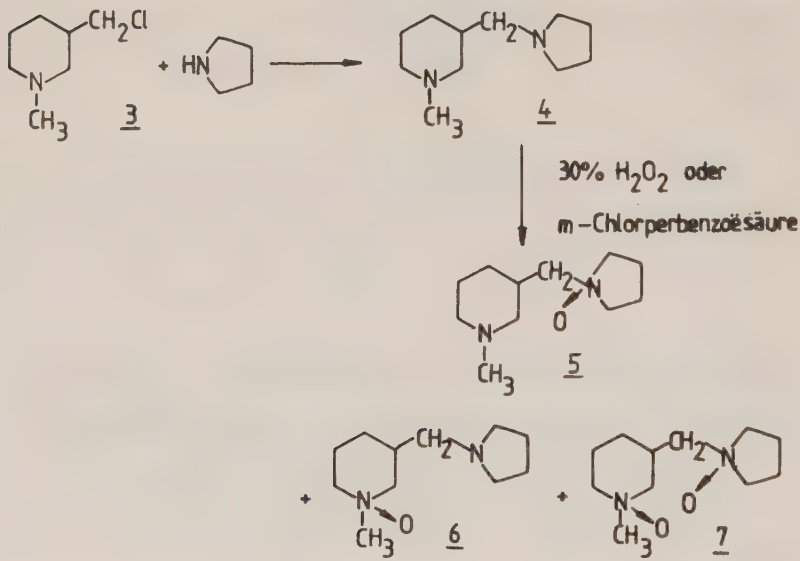
---

15) G.A.Snow, J.Chem.Soc. 1954, 2588

16) J.Thesing und H.Meyer, Justus Liebigs Ann.Chem. 6o9, 46 (1957)

2.4 3-Aminoxidmethyl-substituierte N-Methylpiperidinderivate

Auch 3-aminoxidmethyl-substituierte N-Methylpiperidinderivate erfüllen die geforderten Bedingungen für eine Modellsubstanz.



1-Methyl-3-pyrrolidinomethylpiperidin (4) [17/18] wurde durch Umsetzen von Pyrrolidin mit 3-Chlormethyl-1-methyl-piperidin (3) dargestellt.

---

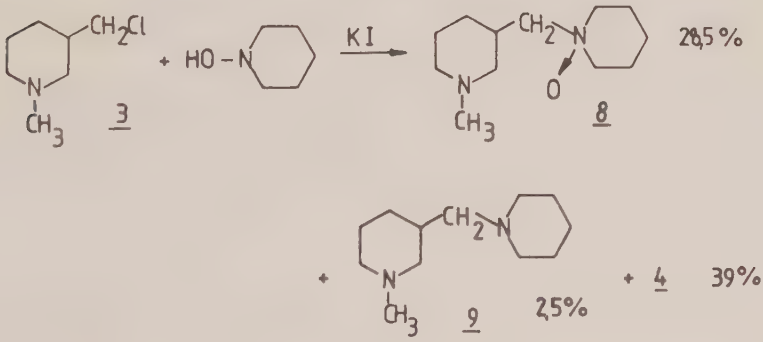
17) J.Sam, W.F.Minor und Y.G.Peron, J.Am.Chem.Soc. 81, 71o (1959)

18) F.Haglid und J.Wellings, Acta Chem.Scand. 17, 1727 (1963)

Die N-Oxidation mit 3o proz. Wasserstoffperoxid-Lösung oder mit m-Chlorperbenzoesäure [19] führte laut dünnschichtchromatographischen Untersuchungen stets zu drei verschiedenen Verbindungen, vermutlich zu den drei möglichen Oxidationsprodukten 5, 6 und 7.
Zwei der Substanzen, wahrscheinlich 6 und 7, zeigten sehr ähnliche Rf-Werte. Sie waren weder durch Ausschütteln, noch durch Säulenchromatographie in präparativem Maßstab zu trennen.

Es mußte also ein Weg gefunden werden, um eine selektive N-Oxidation am gewünschten Aminstickstoff durchzuführen.

Schon länger war die Darstellung von Trimethylaminoxid durch Alkylierung von Hydroxylamin mit Methyliodid bekannt [2o].



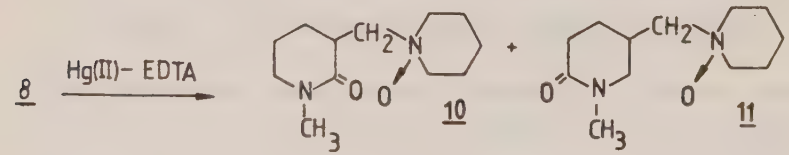
19) O.Burchardt, B.Jensen und J.K.Larsen, Acta Chem.Scand. 21, 1841 (1967)

2o) H.Freytag in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., G.Thieme Verlag Stuttgart 1958, Bd.XI/2, S.191

Dementsprechend sollte eine Umsetzung zu 8 mit 1-Hydroxypiperidin und 3 erfolgen. In wäßriger Lösung kam es jedoch erst nach Zusatz von Kaliumiodid und 18 Stunden Kochen am Rückfluß zur Reaktion.

Neben 8 und Ausgangssubstanz 3 konnte das nicht oxidierte Amin 9 zu 2,5 % isoliert werden. Das Pikrat von 9 kristallisierte mit einem Mol Aceton, das Perchlorat konnte analysenrein dargestellt werden.

Die Struktur von 8 konnte durch Umsetzen mit Triphenylphosphin gesichert werden [21], wobei eindeutig Amin 9 entstand.



4%

Bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 8 war nach einstündiger Reaktion dc keine Ausgangssubstanz mehr nachzuweisen. Der dunkelorangefarbene Ansatz enthielt zwei Produkte mit ähnlichen Rf-Werten.

Beim Ausschütteln der ammoniakalisch gestellten Reaktionslösung konnte aus der Chloroformphase wenig Substanz isoliert und als Pikrat umgesetzt werden. Die Elementaranalyse ergab eine Zusammensetzung $C_{12}H_{22}N_2O_2$-monopikrat. Dies war

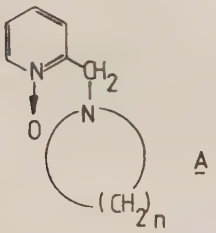
---

21) H.Horner und H.Hoffmann, Angew.Chemie. 68, 48o (1956)

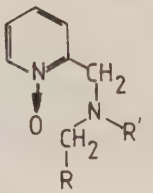
sowohl für Struktur 1o, als auch für 11 zutreffend. Eine eindeutige Zuordnung ließ sich auch mit Hilfe des ^{1}H-NMR-Spektrums nicht treffen, obwohl die Substanz auf dem DC nahezu einheitlich war.

Da bei dieser Dehydrierung eine thermische Cope-Spaltung des N-Oxids ebenfalls nicht ausgeschlossen werden kann, war 8 als Modellsubstanz nicht sehr geeignet.

2.5 Untersuchung einer Nachbargruppenbeteiligung heteroaromatischer N-Oxidgruppen bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer Amine



A



B

Substanzen des cyclischen Typs A und der offenkettigen Form B erfüllen ebenfalls die an eine Modellsubstanz gestellten Bedingungen, nämlich die Möglichkeit einer Stabilisation des im ersten Dehydrierungsschritt entstehenden Iminiumions durch eine intramolekulare Mannichreaktion mit dem nucleophilen Zentrum der Nachbargruppe unter Ausbildung eines fünf- bis sechsgliedrigen Ringsystems.

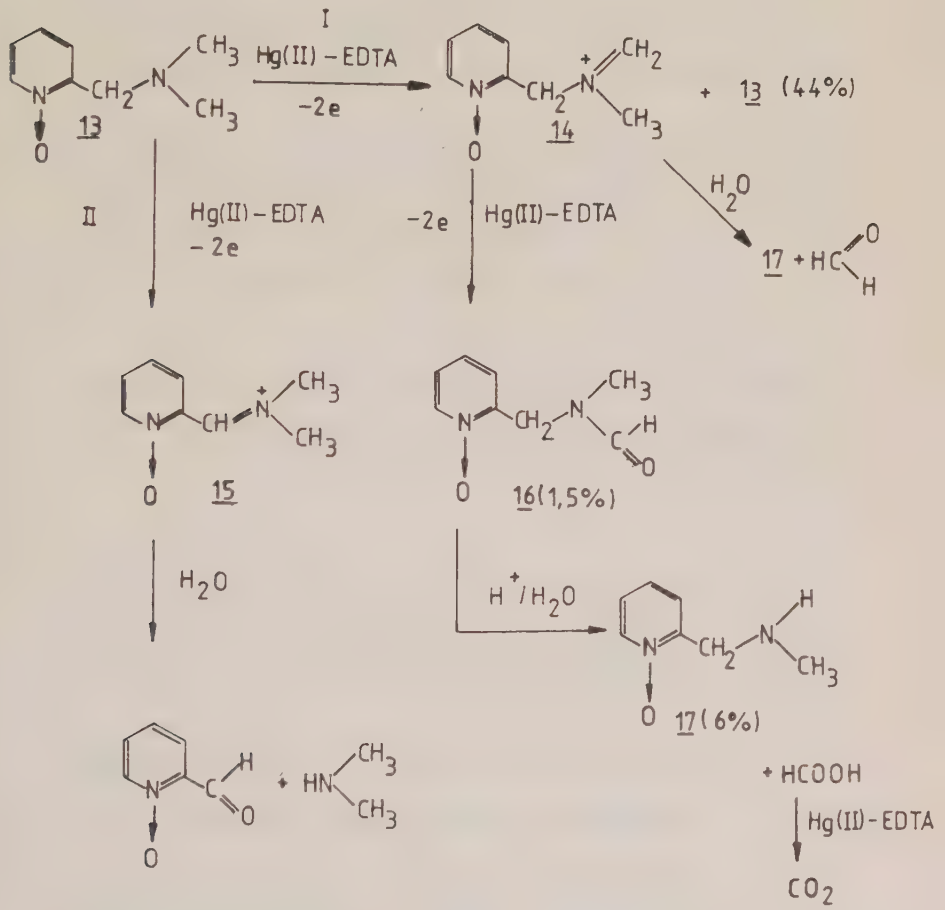
Substanzen vom Typ A und B waren leicht durch Umsetzen von 2-Chlormethylpyridin-1-oxid (12) [22] mit dem entsprechenden Amin zugänglich.

---

22) P.T.Sullivan, M.Kester und S.J.Norton, J.Med.Chem. 11, 1172 (1968)

2.6 Offenkettige tertiäre Amine

Als erste Modellsubstanz wurde 13 [23] in die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung eingesetzt.



23) K.Ikeda, K.Tsuchida, T.Monma und Y.Mizuno, J.Heterocycl. Chem. 11, 321 (1974)

Nach einstündiger Dehydrierung waren bei einer Abscheidung an elementarem Quecksilber von 42 % auf dem DC neben Ausgangssubstanz 13 zwei weitere Produkte zu erkennen.

Es wurde zunächst eine Neutralphase, anschließend eine Basenphase abgetrennt. Aus der Basenphase konnten 44 % der Ausgangssubstanz 13 als Pikrat wiedergewonnen werden.

Nach Sättigen des wäßrigen Dehydrierungsansatzes mit Kaliumhydroxid wurde durch Methylenchloridextraktion in 6 % Ausbeute das Monomethylderivat 17 als Pikrat isoliert. Seine Struktur konnte durch unabhängige Synthese gesichert werden.

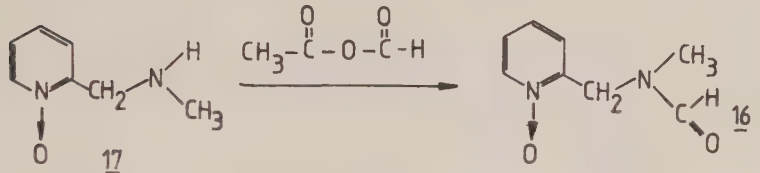
Aus der Neutralphase erhielten wir 22 mg (1,5 %) einer Substanz 16 als Perchlorat. Auf dem DC war noch als Verunreinigung 17 sichtbar, in das 16 bei geringem Überschuß an Mineralsäure sofort überging. 16 schmolz unter Gasentwicklung.

Das Massenspektrum und das Auftreten einer Amidbande im IR-Spektrum bestätigten die Struktur des N-Formylderivates 16, wobei im ^{1}H-NMR-Spektrum erwartungsgemäß Rotamere auftraten.

Somit ließ sich der vorstehende Reaktionsablauf formulieren, der sich mit dem von Möhrle [9] bei der Dehydrierung offenkettiger Aminoalkohole mit Nachbargruppenbeteiligung aufgestellten Mechanismus völlig deckt.
Auch eine Reaktion nach Weg II ist zu diskutieren, da, obwohl keine entsprechenden Reaktionsprodukte isoliert werden

konnten, nur insgesamt 5o % der eingesetzten Ausgangssubstanz in irgendeiner Form wiedergewonnen werden konnten.

Um die Struktur des N-Formylderivates 16 eindeutig zu sichern, und um die Verbindung besser charakterisieren zu können, sollte eine unabhängige Synthese durchgeführt werden.

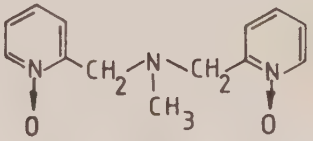


17

16

× $HAuCl_4$

+



18

Eine Formylierung des sekundären Amins 17 gelang schließlich durch Umsetzen mit dem gemischten Anhydrid aus Ameisen- und Essigsäure [24].

Auf dem DC war eine nahezu quantitative Umsetzung erkennbar, daneben wurden 3 % des Bisproduktes 18 erhalten.

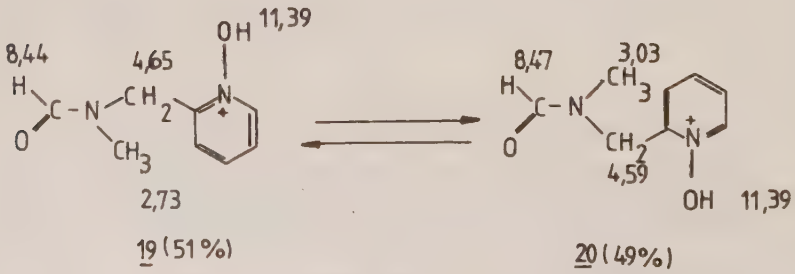
---

24) G.R.Clemo und G.A.Swan, J.Chem.Soc. 1945, 6o3

Die Darstellung üblicher Salze von 16 scheiterte, da sofort Abspaltung von Ameisensäure eintrat. 16 konnte in 2o proz. Ausbeute als Salz der Tetrachlorogoldsäure isoliert werden.

Wie spektroskopische Untersuchungen über die Struktur von Amid- und Lactam-Goldsalzen [25] zeigten, handelt es sich normalerweise bei diesen Verbindungen um 2 : 1 Produkte aus zwei Molen Amid und einem Mol Tetrachlorogoldsäure.
Laut Elementaranalyse liegt jedoch bei Aurat 16 eine 1 : 1 Verbindung aus Amid und Tetrachlorogoldsäure vor.

Spektroskopische Untersuchungen des Aurates 16 konnten die erwartete Struktur absichern.
Im IR-Spektrum (KBr) trat eine Amidbande bei $\tilde{\nu}$ = 1625 cm^{-1} auf.



19 (51 %) 20 (49 %)

Die zwei Rotamere im ^{1}H-NMR-Spektrum, gemessen in DMSO-d_6,

---

25) H.Möhrle, Chr.Kamper, J.Herbke, H.J.Novak, D.Wendisch und S.Storp, Monatsh.Chem. 1o9, 1295 (1978)

sind den möglichen Strukturen 19 und 2o zuzuordnen [26]. Ihre Verteilung, gemessen an den Intensitäten der $N\text{-}CH_3$-Singuletts, wo keine Dacheffekte durch Kopplungen zu erwarten sind, betrug 51 : 49 %.

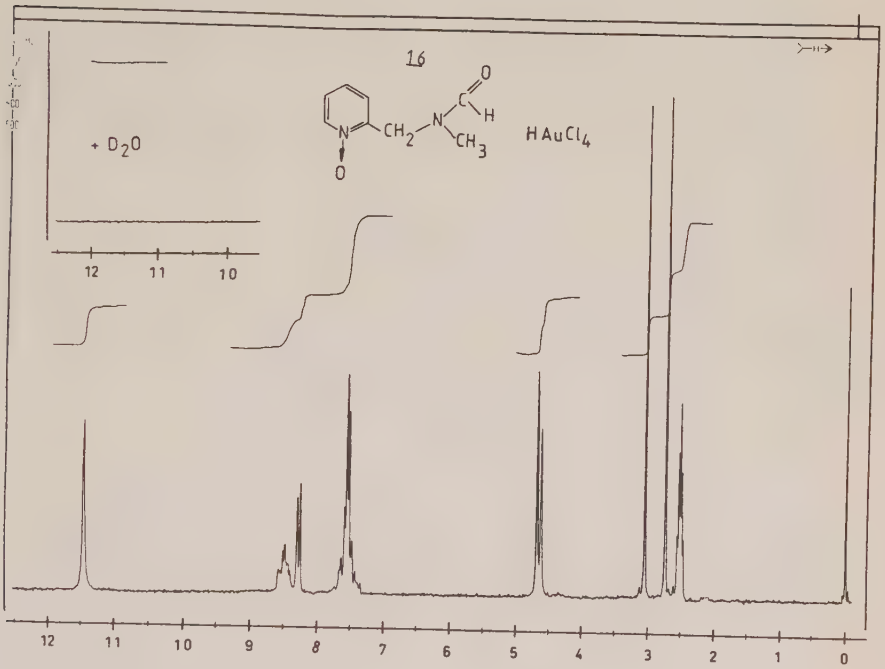


Abbildung 1: ^{1}H-NMR-Spektrum von Aurat 16 in DMSO-d_6 (8o MHz)

26) E.Pretsch, T.Clerc, J.Seibl und W.Simon in "Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden", Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976, H 15o

Im Massenspektrum zeigte der Basenanteil des Aurats von 16 ein für Alkyl-pyridin-N-oxide [27] und aliphatische Amide [28] typisches Abbaumuster.

So traten neben dem Molpeak m/e = 166 (16 %) sowohl ein M-16 - (4 %), als auch ein M-17 - Signal (21 %) auf. Der starke Peak bei m/e = 1o9 (86 %) und das daraus durch Verlust von 17 m/e entstehende Signal m/e = 92, sowie die bekannten Abbauprodukte für alkylsubstituierte Pyridinderivate sind vorhanden.

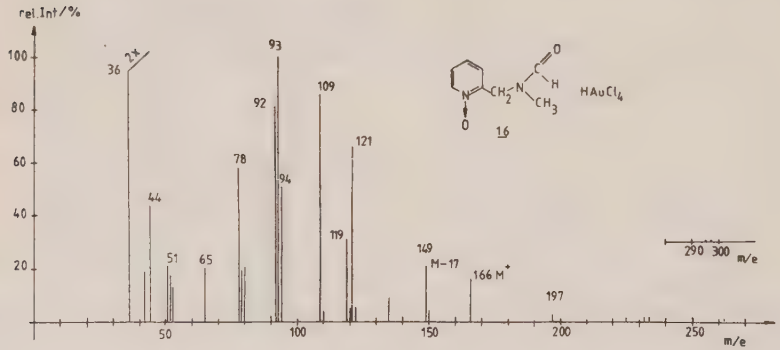
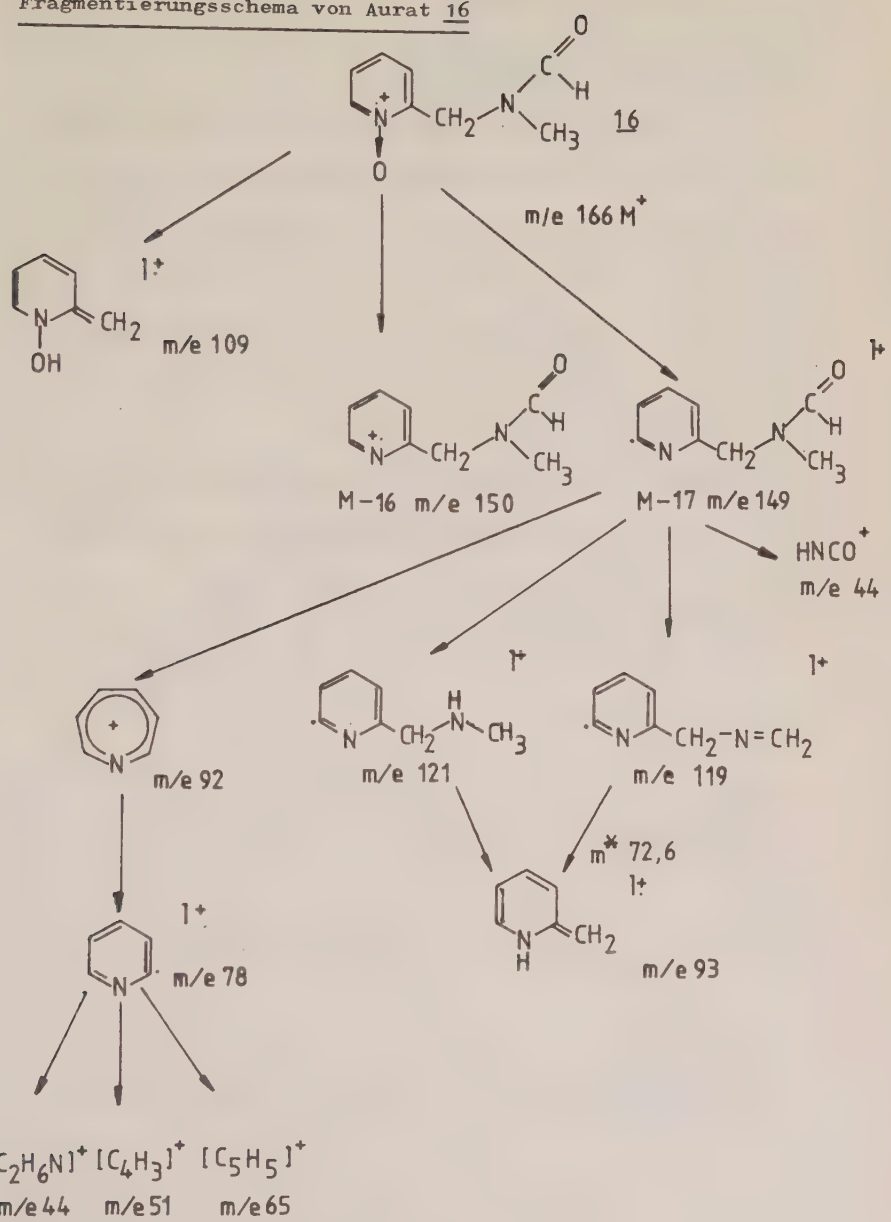


Abbildung 2: Massenspektrum Aurat von 16

27) D.A.Lightner, R.Nicoletti, G.B.Quistad und E.Irwin, Org.Mass Spectrom. 4, 571 (197o)

28) J.A.Gilpin, Anal.Chem. 31, 935 (1959)

Fragmentierungsschema von Aurat 16



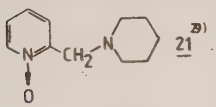
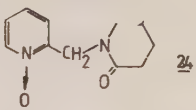
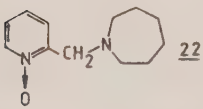
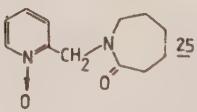
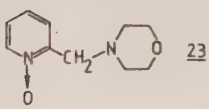
2.7 Cyclische tertiäre Amine

2.7.1 Pyridin-1-oxid-derivate

Es wurden die cyclischen tertiären Amine 21 - 23 synthetisiert und in die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung eingesetzt. Die Dehydrierungen setzten sofort ein und verliefen unter brauner Verfärbung der zunächst fast farblosen Ansätze.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt:

Tabelle 1:

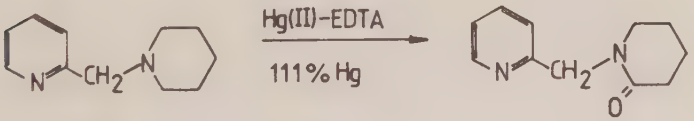
Verbindung	Hg-Abscheidg.	Reaktionsprod.	Ausbeute Lactam
 21[29]	105 %	 24	29 %
 22	56 %	 25	16 %
 23	115 %		-

29) M.Hamana, B.Umezawa und K.Noda, Chem.Pharm.Bull. 11, 694 (1963)

Die Dehydrierung von 23 verlief laut Dünnschichtchromatogramm unter völliger Umsetzung des Ausgangsproduktes. Trotz einiger weiterer Flecke auf dem DC konnte keine definierte Verbindung isoliert werden. Beim Aufarbeiten der CH_2Cl_2-Neutralphase blieb ein roter Farbstoff bei der Filtration über neutrales Aluminiumoxid zurück.

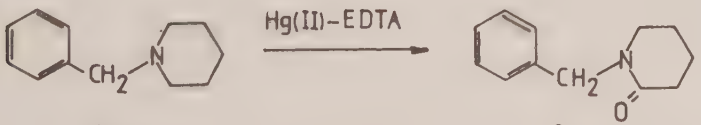
Bei der Dehydrierung von 21 waren auf dem DC nach einstündiger Reaktionszeit noch Spuren von Ausgangssubstanz erkennbar. Es konnte jedoch nur Lactam aus der Neutralphase isoliert werden. Wieder war ein rötlicher Farbstoff entstanden.

Die Reaktion von 22 mit Hg(II)-EDTA verlief bei geringerer Quecksilberabscheidung vergleichbar.



26 27

Überraschenderweise konnte auch bei der Dehydrierung von 26 [29] in 13 proz. Ausbeute Lactam 27 als Perchlorat isoliert werden.



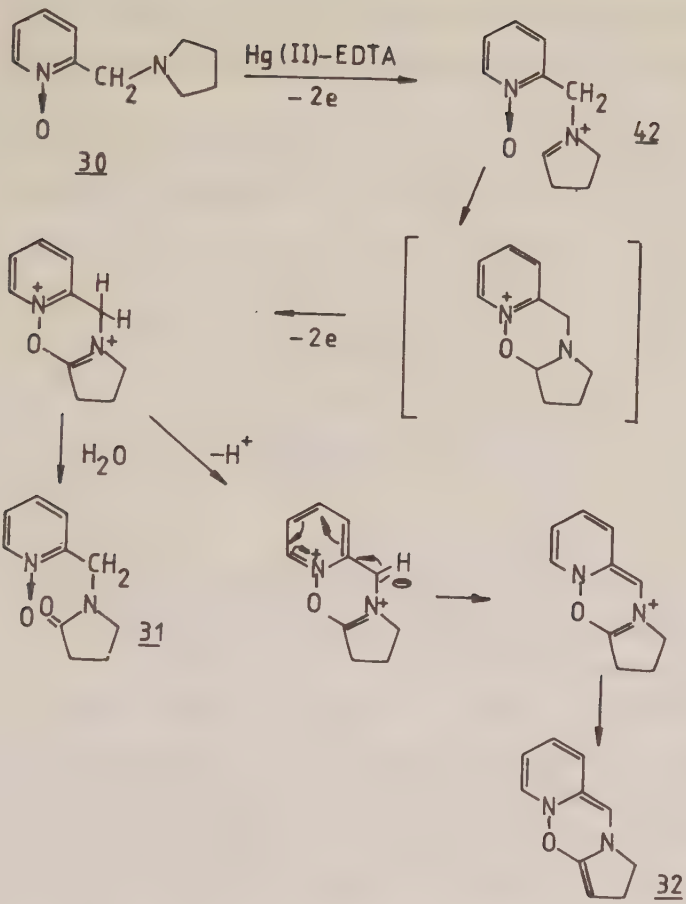
28 29

Dabei ist nicht klar, ob der Pyridinrest als Nachbargruppe wirkt, oder ob dieses Ergebnis mit dem von Miller [30] vergleichbar ist, der bei der Dehydrierung des entsprechenden Benzylderivates 28 in 35 proz. Ausbeute das N-Benzyl-piperidon-(2) (29) erhalten hatte.

---

30) Chr.Miller, Dissertation FU Berlin 1975

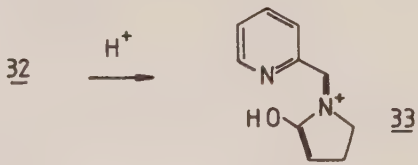
2.7.1.2



Bei der Dehydrierung des Pyrrolidinderivats 3o konnte bei einer Quecksilberabscheidung zwischen 8o und 1oo % aus der Neutralphase erwartungsgemäß Lactam 31 in 15 - 3o % Ausbeute

isoliert werden.

Nach Alkalisieren der Wasserphase mit Ammoniak und Extraktion mit Chloroform kristallisierte ein zweites Produkt in gelblichen Nadeln aus.
Massenspektrum und Elementaranalyse ergaben die Summenformel $C_{10}H_{10}N_2O$. Im ^{1}H-NMR-Spektrum trat ein angenähertes $[AM]_2$-Spinsystem mit einem Zentrum bei δ = 3,53 ppm auf. Die Integration entsprach vier Protonen.

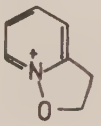


Aus der Base konnte analysenrein das Perchlorat und das Pikrat hergestellt werden. Beide Salze ließen sich aber nicht unzersetzt umkristallisieren .
Im ^{1}H-NMR-Spektrum des Perchlorats trat als neues Signal ein nicht austauschbares Singulett bei δ = 9,27 ppm auf. Dies konnte einem Iminiumproton entsprechen und war mit der Struktur der Base 32 nur dann vereinbar, wenn eine Ringöffnung zum Salz 33 formuliert wurde. Das austauschbare Proton lag vermutlich unter den Aromatensignalen und konnte nicht eindeutig zugeordnet werden.

Die Aufnahme eines 270 MHz-^{1}H-NMR-Spektrums mit Entkopplung jedes einzelnen Protonensignals ergab keinen Wider-

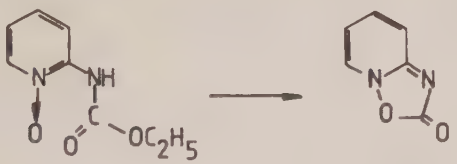
spruch zu Strukturvorschlag 32. Es standen jedoch keine Spektren vergleichbarer Substanzen zur Verfügung.

Trotzdem kamen Zweifel an der Richtigkeit von Strukturvorschlag 32 auf.
Ringschlüsse am N-Oxid-Sauerstoff sind nur in wenigen Fällen beschrieben.



34

So konnten bicyclische Kationen der Struktur 34 in Form ihrer Bromide isoliert werden [31].

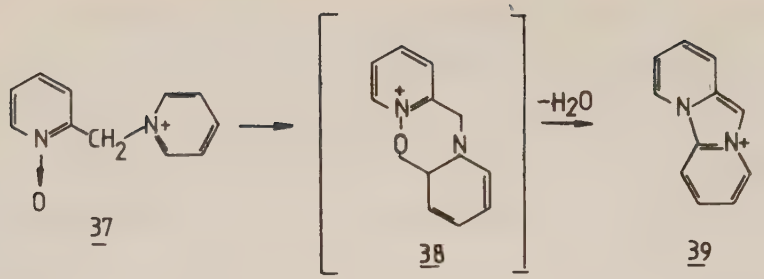


35 36

Katritzky [32] erhielt durch Pyrolyse von 2-Ethoxycarbonylaminopyridin-1-oxid (35) erstmals ein stabiles [1,2] Pyridino-kondensiertes System 36.

---

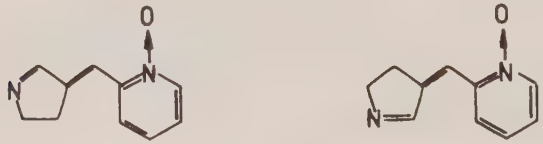
31) V.Boekelheide und W.Feely, J.Am.Chem.Soc. 80, 2217 (1958)
32) A.R.Katritzky, J.Chem.Soc. 1956, 2063



37 38 39

Als Nebenprodukt der King-Reaktion aus 2-Picolin-1-oxid, Iod und Pyridin wurde von Hamana und Mitarb. [29] neben dem gewünschten quartären Produkt 37 das Bispyridinoimidazoliumsalz 39 isoliert, dessen Bildung durch Wasseraustritt über den instabilen Tricyclus 38 erklärt wird [33]. 38 ist mit den für 32 formulierten Vorstufen vergleichbar.

Deshalb sollte eine Röntgenstrukturanalyse die Konstitution der bei der Dehydrierung von 30 aus der Basenphase isolierten Substanz endgültig klären.



40 41

33) A.R.Katritzky und J.M.Lagowski, "Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides", Academic Press, London, New York, 1971, S.368

Das Ergebnis dieser Analyse [34] war Struktur 4o, und zwar lag ausschließlich die E-Form und nicht auch die mögliche Z-Form 41 vor.

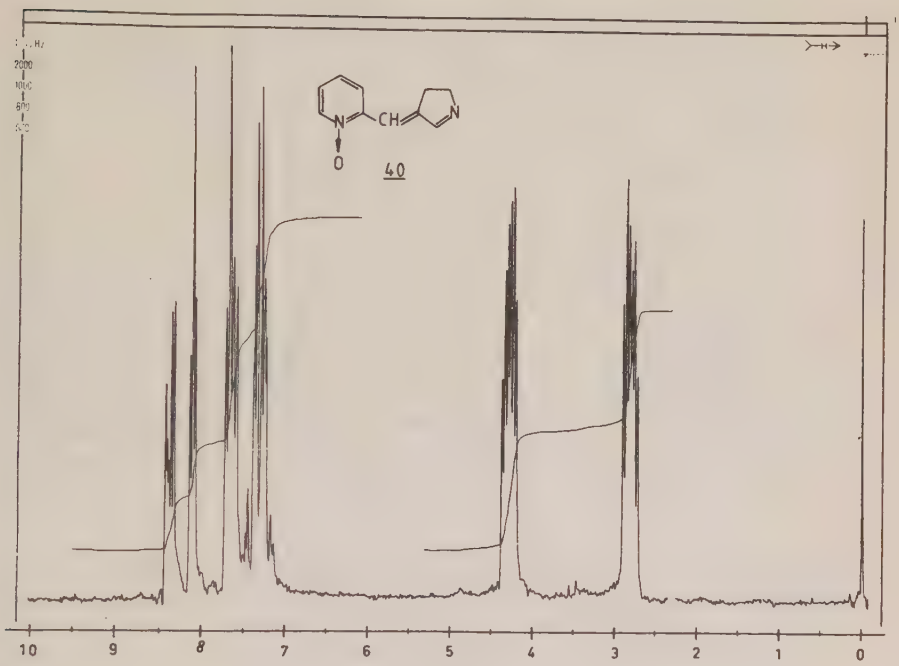


Abbildung 3: ^{1}H-NMR-Spektrum von 4o in $CDCl_3$ (8o MHz)

34) M.Linden, Schriftliche Hausarbeit in Chemie, Erste Staatsprüfung für das Lehramt am Gymnasium, Düsseldorf 198o

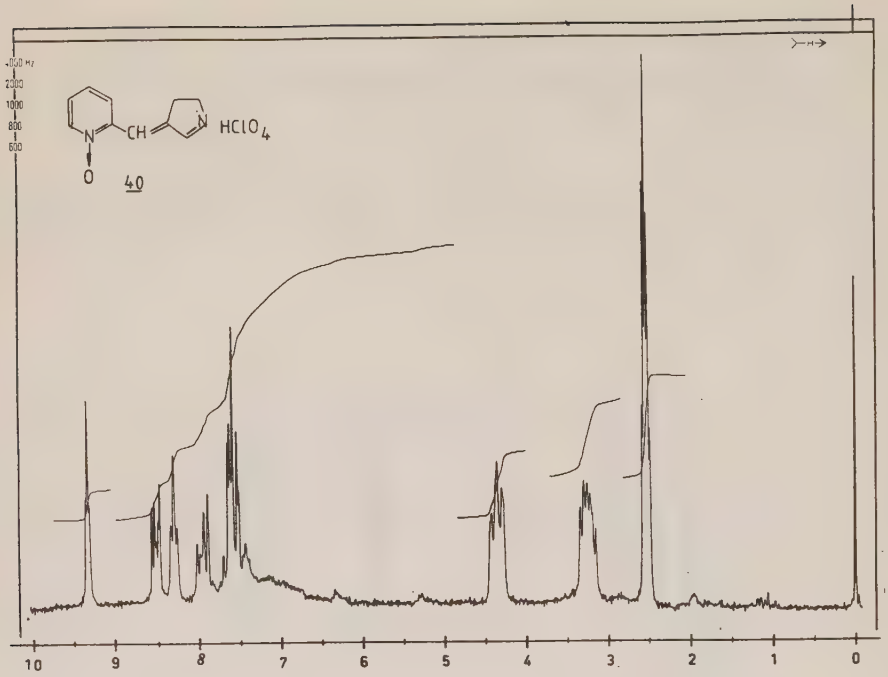
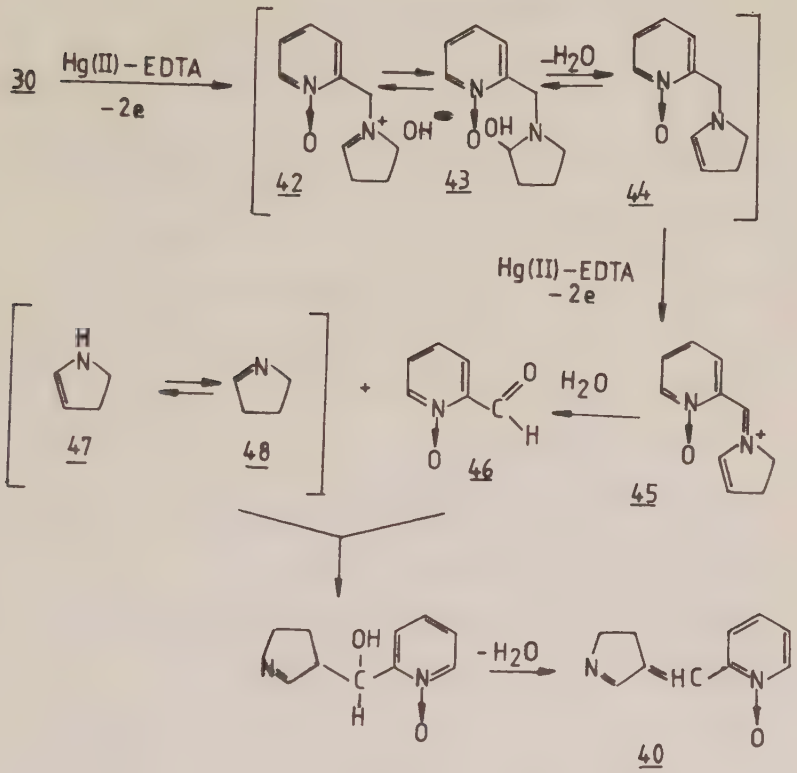


Abbildung 4: ^{1}H-NMR-Spektrum von 4o-Perchlorat in DMSO-d_6 (8o MHz)

Der Reaktionsmechanismus, der zur Bildung von 40 führt, kann folgendermaßen formuliert werden:



Das im ersten Dehydrierungsschritt entstehende Iminiumion 42 steht über das Carbinolamin 43 mit dem Enamin 44 im Gleichgewicht.

44 kann erneut dehydriert werden. Die dabei entstehende

Iminiumverbindung 45 ist extrem instabil und hydrolysiert sofort zu Aldehyd 46 und 2-Pyrrolin 47, dem instabilen Enamin-Tautomeren des stabileren Aldimins 1-Pyrrolin 48 [35]. Bei der Bildung von 4o muß also in den Zwischenstufen eine cyclische und eine exocyclische Iminiumverbindung 42 bzw. 45 formuliert werden.

48 kann aus 3-Hydroxypiperidin in einer Periodatspaltung in Form eines wäßrigen Destillats erhalten werden [35].
Durch Erhitzen dieses Destillats mit Pyridin-1-oxid-2-carbaldehyd 46 [36] konnte 4o in 29 % Ausbeute dargestellt werden. Die so synthetisierte Substanz 4o war mit der bei der Dehydrierung isolierten Verbindung identisch.

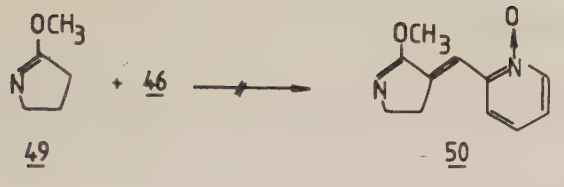
Durch diese Synthese konnte der letzte Schritt des postulierten Reaktionsmechanismus gesichert werden.
Aldehyd 46 kann mit dem Aldimin 48 in einer der Aldolkondensation analogen Reaktion zu 4o reagieren.
Auch eine direkte Umsetzung des Enamins 47 mit Aldehyd 46 ist denkbar [37].

---

35) D.W.Fulhage und C.A. Vander Werf, J.Am.Chem.Soc. 8o, 6249 (1958)

36) D.Jerchel, J.Heider und H.Wagner, Justus Liebigs Ann.Chem. 613, 153 (1958)

37) A.G.Cook, "Enamines: Synthesis, Structure and Reactions", Marcel Dekker, New York und London 1969, S. 156



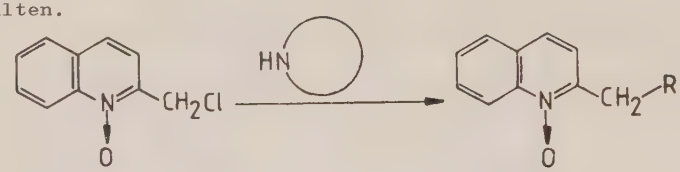
49 + 46 → 50

Eine analoge Reaktion des Lactimethers 49 [38] mit Pyridin-1-oxid-carbaldehyd (46) hatte keinen Erfolg.

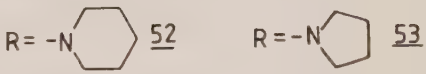
38) S.Petersen und E.Tietze, Chem.Ber. 90, 909 (1957)

2.7.2 Chinolin-1-oxid-derivate

Da die Strukturaufklärung von (E)-2-(1-Pyrrolin-3-ylidenmethyl)-pyridin-1-oxid (40) zunächst Schwierigkeiten bereitete, sollte versucht werden, über die entsprechenden Chinolin-1-oxid-derivate stabilere Verbindungen in größeren Ausbeuten zu erhalten.



51



Dazu wurde 2-Chlormethylchinolin-1-oxid (51) [39/40] unter Eiskühlung mit einem Überschuß an Amin umgesetzt.

Erfolgte die Reaktion von 51 ohne zusätzliches Lösungsmittel mit einem Überschuß an Pyrrolidin direkt, so konnte nach einer Stunde auf dem DC die gewünschte Substanz 53 nachgewiesen werden. Die Ansatzlösung verfärbte sich dunkelrot, und nach vier Stunden Rühren war 53 auf dem DC völlig verschwunden, und eine nicht mit Dragendorffs Reagenz [41]

---

39) M.Hasegawa, Yakugaku Zasshi 73, 1326 (1953)

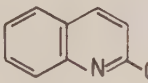
40) E.Ochiai, S.Suzuki, Y.Utsonomiya, T.Ohmoto, K.Nagatomo und M.Itoh, Yakugaku Zasshi 80, 329 (1960)

41) H.Thies und F.W.Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954)

anfärbbare reduzierende Verbindung war entstanden.

Wir machten deshalb mehrere Ansätze mit unterschiedlichen Mengen an Aminzusatz und arbeiteten nach verschiedenen Zeiten auf.

Neben den gewünschten Substanzen 52 und 53 aus den Basenphasen konnte aus den Neutralphasen ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon hergestellt und isoliert werden.



54

Da das hochschmelzende 2,4-Dinitrophenylhydrazon-derivat sehr schlecht in den üblichen Lösungsmitteln löslich und somit für spektrale Untersuchungen nicht geeignet war, wurden die Neutralphasen über das Oxim identifiziert. Es handelte sich um das Oxim des Chinolin-2-aldehyds (54) [42].

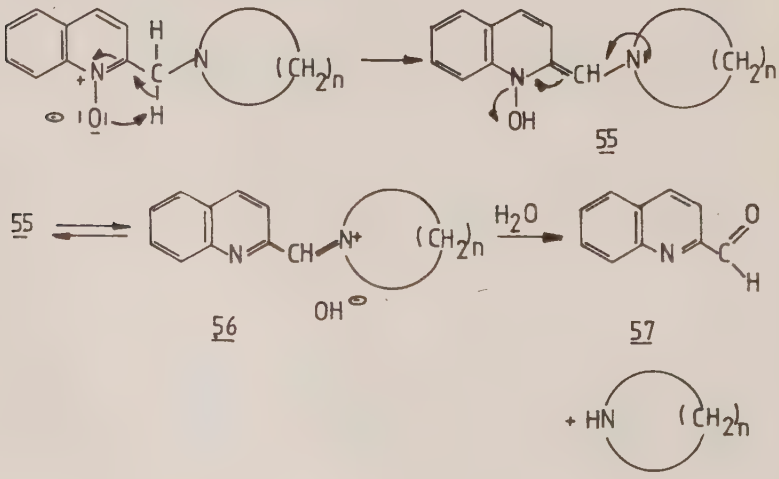
Die Ergebnisse der verschiedenen Ansätze sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt.

---

42) D.L.Hammick, J.Chem.Soc. 1926, 1303

Tabelle 2:

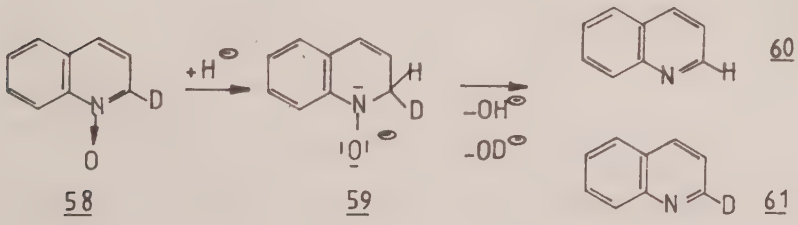
	Aminüberschuß (Amin : $CHCl_3$)	Reaktions-zeit	N-Oxid	Chinolin-2-aldehyd
51 umgesetzt mit Piperidin	2o-fach 1:1	8 h	52 73 %	nicht untersucht
	55-fach 1:0	1 h	52 DC: quantit.	DC: -
	55-fach 1:0	8 h	52 64 %	15,5 % als 54
51 umgesetzt mit Pyrrolidin	2o-fach 1:0	4 h	DC: -	DC: +
	4-fach 1:2,3	1 h	53 49 %	23 % als Dinitrophenylhydr.
	4-fach 1:2,3	sofort Aufarbeit.	53 67 %	12 % als 54



Es muß angenommen werden, daß eine Art Cope-Abbau [13] zur Pseudobase 56 ohne Bindungsbruch stattfindet, eventuell über ein Halbaminal als Zwischenstufe. 56 wird hydrolytisch zu Chinolin-2-aldehyd (57) und dem entsprechenden sekundären Amin gespalten.
Offensichtlich begünstigt ein größerer Basenüberschuß diese Reaktion, Pyrrolidinderivate werden leichter zersetzt als Piperidinderivate.

Zur besseren Absicherung der Zwischenstufe 56 sollte die Abbaureaktion unter gleichzeitiger Natriumborhydrid-Reduktion durchgeführt werden.
Wir wählten dazu die schneller reagierende Substanz 2-Pyrrolidinomethylchinolin-1-oxid (53).

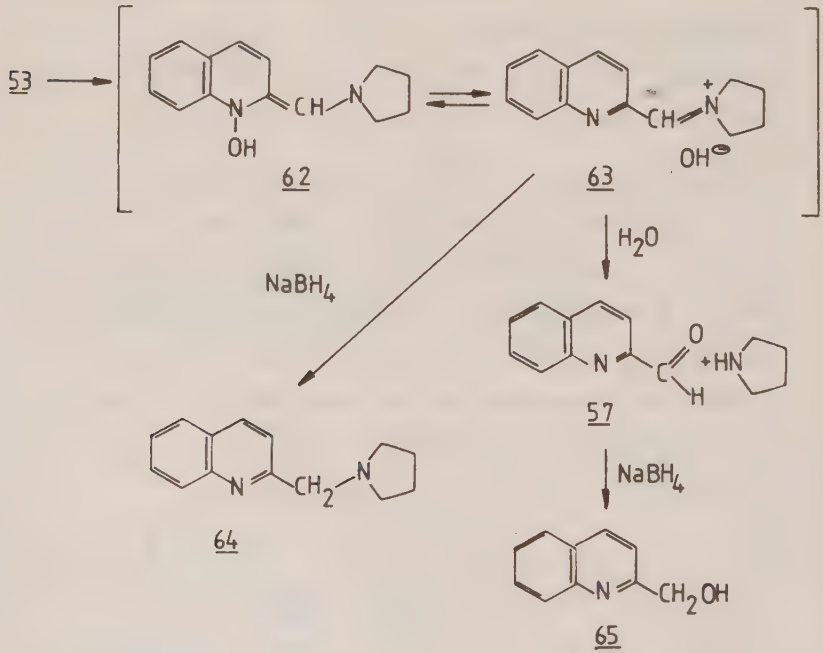
Um Abbaureaktionen möglichst gering zu halten, wurde in einem Vorversuch mit der stabileren Substanz 52 festgestellt, daß diese selbst nicht von Natriumborhydrid reduziert wird. Auf dem DC war nach achtstündigem Stehenlassen mit Natriumborhydrid in absolutem Ethanol keine Umsetzung zum entsprechenden Chinolinderivat zu sehen, 82 % der eingesetzten Substanz konnten wiedergewonnen werden.



58 59 60 61

Wie an in 2-Position deuteriertem Chinolin-1-oxid gezeigt werden konnte, wird die Desoxygenierung durch einen Hydrid-Ionen-Angriff in 2-Position eingeleitet, gefolgt durch OH^- - Abspaltung aus der als Zwischenstufe formulierten Dihydroverbindung 59 [43]. Offensichtlich ist bei 2-substituierten Chinolin-1-oxid-derivaten ein derartiger Angriff erschwert.

Das Pyrrolidin-derivat 53 wurde in absolutem Ethanol gelöst, mit Natriumborhydrid versetzt und eine Nacht stehen gelassen. Dünnschichtchromatographisch waren danach mindestens sechs verschiedene Substanzflecke zu erkennen.



43) Y.Kawazoe und M.Tachibana, Chem.Pharm.Bull. 13, 1103 (1965)

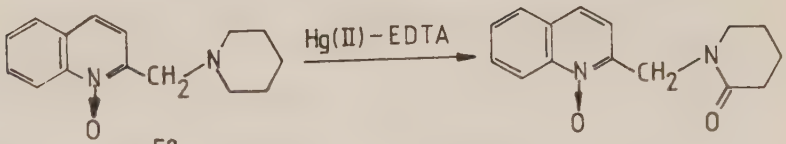
Davon konnten aus dem wäßrigen Ansatz durch Ausschütteln und Umsatz mit Trinitrophenol als Pikrate isoliert werden:
bei pH 7 mit Petrolether Amin 64 in 17-26 % Ausbeute.
Es mußte durch Reduktion des postulierten Zwischenproduktes 63 entstanden sein. 64 war mit einem unabhängig synthetisierten 2-Pyrrolidinomethylchinolin identisch [44].
bei pH 5 mit Ether Chinolin-2-carbinol (65) [42] in 3-6 % Ausbeute als Reduktionsprodukt von Aldehyd 57.
bei pH 7 mit Ether Ausgangssubstanz 53 in 4-8 % Ausbeute.

Damit ist ein Mechanismus über die Pseudobase 63 wahrscheinlich, da mit dem Vorversuch ausgeschlossen werden konnte, daß Amin 64 direkt durch Desoxygenierung des N-Oxides 53 entstanden ist.

---

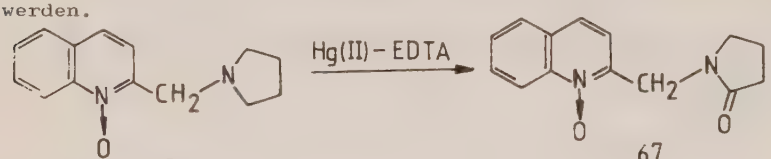
44) F.Yoneda, T.Miyamae und Y.Nitta, Chem.Pharm.Bull. 13, 500 (1965)

2.7.2.1 Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Chinolin-1-oxid-derivate



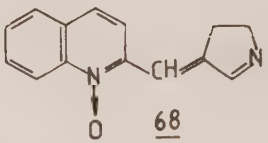
52 66

Bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-Piperidinomethyl-chinolin-1-oxid (52) entstand als einziges isolierbares Produkt bei einer Quecksilberabscheidung von 1o5 % Lactam 66 in 6,5 % Ausbeute. Es konnte als Perchlorat isoliert werden.



53 67

+



68

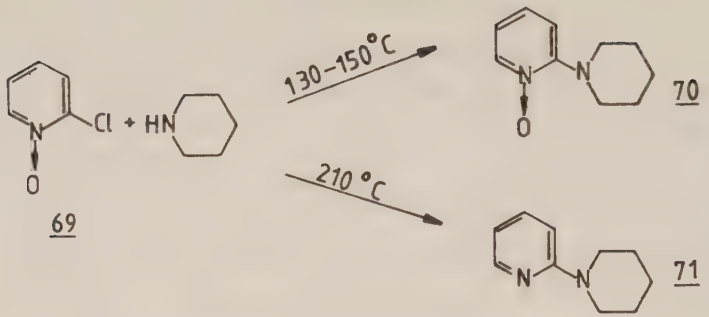
Aus dem Pyrrolidinoderivat 53 wurde bei einer Dehydrierungsrate von 7o % aus der Neutralphase das Lactam 67 in 14 proz. Ausbeute isoliert.

Hier konnte aus der Basenphase ein dem (E)-2-(1-Pyrrolin-3-ylidenmethyl)-pyridin-1-oxid (4o) entsprechendes Produkt 68 in 5 % Ausbeute gewonnen werden.

Substanz 68 war sehr instabil und konnte weder als Base, noch als Salz analysenrein dargestellt werden. Eine Strukturaufklärung war jedoch durch Massenspektrum und durch Vergleich des ^{1}H-NMR-Spektrums mit dem von 4o möglich.

Beim Perchlorat von 68 war auch das austauschbare Proton im ^{1}H-NMR-Spektrum lokalisierbar, was bei Substanz 4o nicht möglich war. Es trat als breites Singulett bei δ = 9,68 - 9,24 ppm auf.

2.7.3 2-Piperidino-pyridin-1-oxid-derivate



Als weitere Modellsubstanzen sollten Verbindungen vom Typ 7o durch Umsetzen von 69 [45/46] mit einem sekundären Amin hergestellt und in die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung eingesetzt werden.
Auch hier wäre ein Angriff des N-Oxid-Sauerstoffs auf das entstehende Iminiumion über einen Fünfring theoretisch möglich.

Beim Umsetzen von 69 mit Piperidin im Einschlußrohr in Nitrobenzol [47] erhielten wir bei Arbeiten um 21o °C nur das desoxygenierte Produkt 71 [48].
Bei 13o - 15o °C entstand 2-Piperidino-pyridin-1-oxid (7o) [45/47].

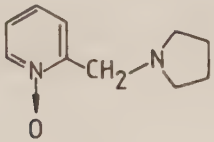
---

45) T.Itai, H.Ogura und S.Kamiya, Esei Shikensho Hôkoku 74, 121 (1956), C.A. 51 874o f
46) A.R.Katritzky, J.Chem.Soc. 1957, 191
47) M.Hamana und M.Yamazaki, Yakugaku Zasshi 81, 612 (1961)
48) J.B.Tibault und G.Tilman, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 52, 987 (1933)

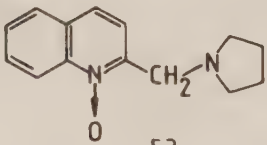
Substanz 71 ergab vermutlich wegen der teilweise vorliegenden Amidinstruktur mit Quecksilber(II)-EDTA keine Reaktion. Aber auch bei der Dehydrierung von 7o konnte bei einer Quecksilberabscheidung von 29 % kein Umsetzungsprodukt isoliert werden. 7o % der Ausgangssubstanz wurden unverändert zurückerhalten.

2.8 Diskussion des Reaktionsmechanismus

Die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der besprochenen Aminoxidderivate verläuft mit großer Wahrscheinlichkeit nicht unter Nachbargruppenbeteiligung der Aminoxidfunktion.

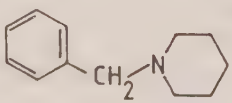


30

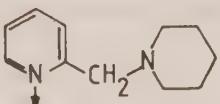


53

Dafür sprechen zunächst die geringen Ausbeuten an Lactam-Reaktionsprodukten. Sicher wird die Ausbeute dieser Reaktionsstufen auch durch gleichzeitig ablaufende Nebenreaktionen beeinflußt, z.B. durch Cope-Umlagerungen [13], wie bei den Chinolin-1-oxidderivaten und den aliphatischen Modellsubstanzen, wo sie zur Hauptreaktion wurden, oder exocyclische Dehydrierungen mit anschließender Hydrolyse zu Aldehyd und sekundärem Amin bzw. Enamin. Letzteres konnte bei den Pyrrolidinderivaten 3o und 53 gezeigt werden. Es wurde aber auch keinerlei Hinweis für ein cyclisches Zwischenprodukt gefunden.



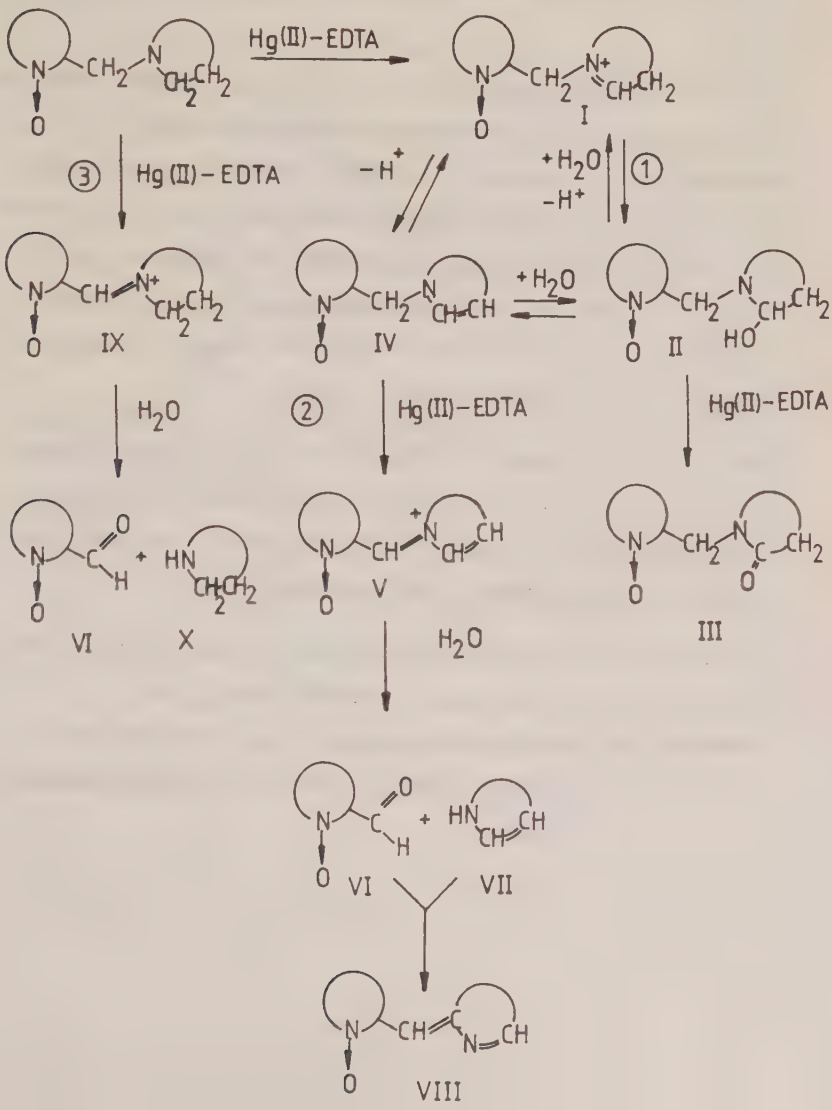
28



22

Weiter spricht gegen eine Nachbargruppenbeteiligung der

N-Oxidfunktion, daß auch aus dem analog gebauten Benzyl-piperidinderivat 28 [30], bei dem keine Beteiligung einer Nachbargruppe möglich ist, bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung in ähnlichen Ausbeuten Piperidon entstanden ist, wie bei der entsprechenden Pyridin-1-oxid-verbindung 22.



Deshalb kann bei den hier besprochenen Aminoxidderivaten im ersten Reaktionsschritt eine Dehydrierung zur Iminiumstufe I diskutiert werden, die beim pH-Wert der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung mit dem entsprechenden Carbinolamin II im Gleichgewicht steht und durch nochmalige Dehydrierung zum Lactam III führt.

Weiter kann auch Reaktionsweg 2 beschritten werden, wobei das mit der zunächst entstehenden Iminiumverbindung I im Gleichgewicht stehende Enamin IV nochmals zu einer exocyclischen Iminiumverbindung V dehydriert werden kann, die unter Hydrolyse in den Aldehyd VI und das Enamin VII übergeht. Im Falle von Pyrrolidin als Basenrest konnte bei den Verbindungen 30 und 53 das aus VI und VII entstehende Aldiminkondensationsprodukt VIII isoliert werden.

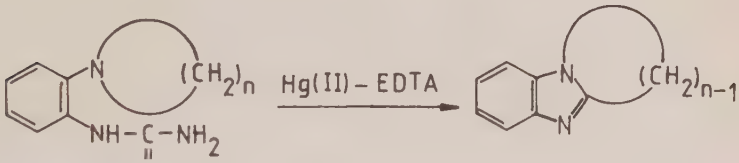
Aber auch eine im ersten Schritt exocyclische Dehydrierung, wie in Reaktionsweg 3 aufgezeigt, die dann durch Hydrolyse der so entstandenen Iminiumverbindung IX zu Aldehyd VI und sekundärem Amin X führt, muß diskutiert werden.

Prinzipiell treffen die Reaktionswege 1 und 3 auch bei dem untersuchten offenkettigen tertiären Amin 13 zu.
Der Übergang einer N-Methylgruppe in eine N-Formylgruppe durch zweifache Dehydrierung ist hier ganz außergewöhnlich und fast ohne Beispiel.

3. Urethan- und Harnstoff-Funktionen als potentielle Nachbargruppen bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer Amine

3.1 Problemstellung

Wie Möhrle und Hemmerling zeigen konnten, reicht die Nucleophilie N-funktioneller Carbonsäurederivate aus, um mit der bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung intermediär entstehenden Iminiumverbindung bei geeigneter Stellung im Molekül unter Nachbargruppenbeteiligung in einer intramolekularen Mannichreaktion unter Ausbildung fünf- bis sechsgliedriger neuer Ringsysteme zu reagieren.



72 73

Bei der Dehydrierung o-tertiärer Aminophenylharnstoffe 72 wurden allerdings kondensierte tricyclische Benzimidazolderivate 73 isoliert [49].
Hier war es also zu einer Entacylierung der Nachbarguppe gekommen.

---

49) H.Möhrle und H.J.Hemmerling, Arch.Pharm.(Weinheim) 311, 586 (1978)

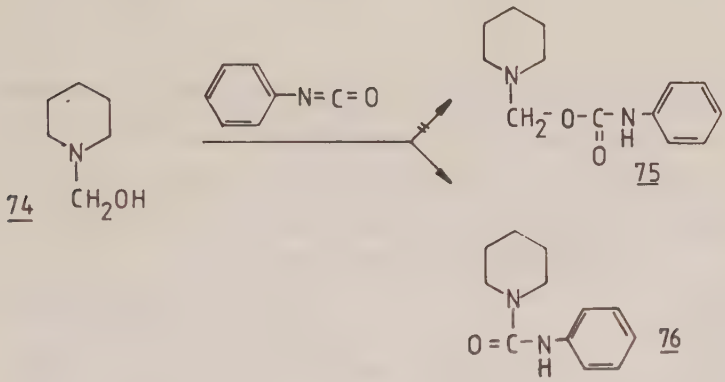
Es sollten nun Modellsubstanzen synthetisiert werden, bei denen wiederum das nucleophile Zentrum der Nachbargruppe so angeordnet ist, daß eine Stabilisierung der intermediär gebildeten Iminiumverbindung im gewünschten Sinne möglich wäre. Dabei ist zu beachten, daß bei Harnstoffderivaten prinzipiell beide Stickstoffatome als Nucleophile in Frage kommen könnten.

Diese Modellsubstanzen sollten in die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung eingesetzt, ein Reaktionsmechanismus aufgestellt und untersucht werden, in wie weit diese Dehydrierungen unter Nachbargruppenbeteiligung ablaufen.

3.2 N-Piperidinoalkylharnstoffderivate als Modellsubstanzen

N-Piperidinomethyl- oder -ethylharnstoffderivate und N-Piperidinomethylcarbaminsäurederivate erfüllen die an eine Modellsubstanz gestellten Bedingungen.

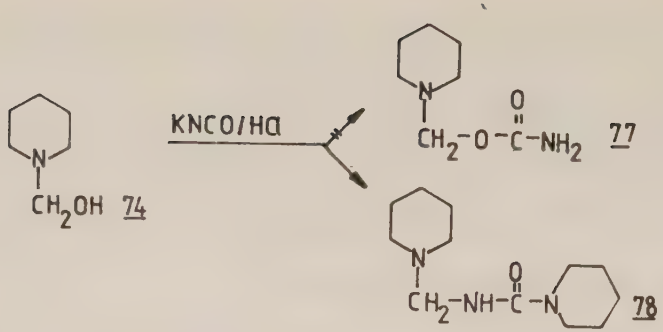
3.2.1 N-Piperidinocarbinolderivate



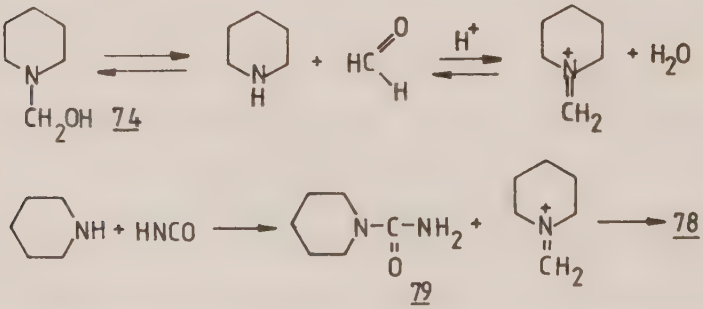
Zunächst sollte versucht werden, aus N-Piperidinocarbinol (74) [50] durch Umsetzen mit Phenylisocyanat Substanz 75 herzustellen. In 34 % Ausbeute entstand jedoch Piperidin-1-carbonsäureanilid 76 [51], vermutlich durch Rückreaktion von 74 zu Piperidin und Formaldehyd und Weiterreaktion des Piperidins mit Phenylisocyanat.

---

50) H.Hellmann und G.Opitz, Chem.Ber. 89, 81 (1956)
51) W.Gebhardt, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 17, 3040 (1884)

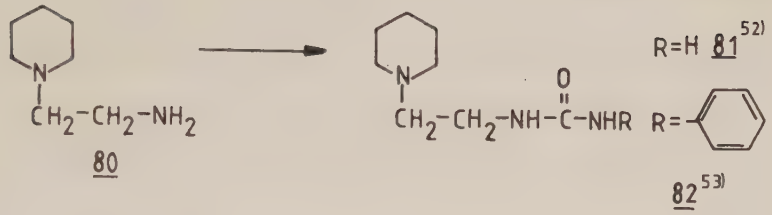


Auch die Umsetzung von 74 mit Kaliumcyanat/Salzsäure führte nicht zu Verbindung 77. Dünnschichtchromatographisch waren mindestens sechs Substanzen nachzuweisen, wovon in 19 proz. Ausbeute N-Piperidinomethyl-piperidin-1-carbonsäureamid (78) isoliert werden konnte.



Die Entstehung von 78 ist durch eine Art Mannichreaktion zwischen dem aus Piperidin und Formaldehyd entstandenen Methyleniminiumion und 79 zu erklären.

3.2.2 N-Piperidinoethylharnstoff-derivate



Die Verbindungen 81 und 82 wurden dargestellt und in die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung eingesetzt.

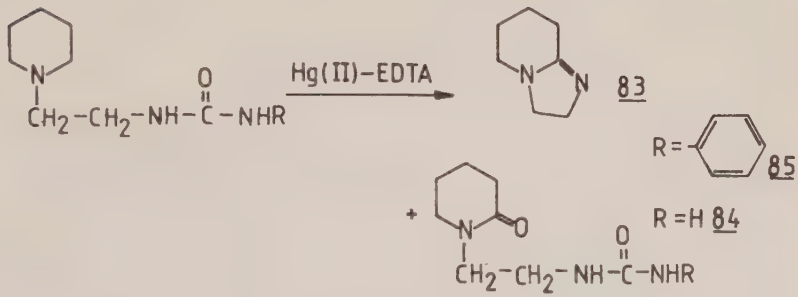


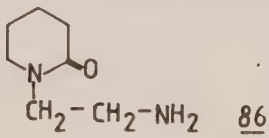
Tabelle 3:

Substanz	Amidin	Piperidon	Hg-Abscheidung
82	83 56 %	84 7 %	1o2 %
81	83 3o %	85 8,5 %	117 %

52) W.Chiti und R.Selleri, Farmaco Ed.Sci. 12, 551 (1957)
53) J.van Alphen, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 56, 529 (1934)

Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen von 81 und 82 verliefen gleichartig. So konnten aus der Neutralphase jeweils in Ausbeuten von 7 - 8 % die Piperidone 84 und 85 isoliert werden. Substanz 85 ließ sich nicht rein erhalten. Beim Umkristallisieren trat Zersetzung zu Diphenylharnstoff ein.
Aus der Basenphase konnte bei beiden Ansätzen das cyclische Amidin 83 [54/55] isoliert werden.

Bei der Bildung des Amidins war es also zu einem echten Nachbargruppeneffekt mit anschließender Entacylierung der Nachbargruppe gekommen [49].



86

Wollweber und Mitarb. [55] erhielten bei der Hg(II)-acetat-Dehydrierung des Amins 8o neben 19 % des Piperidons 86 das cyclische Amidin 83 zu 11 %.
Beim Nacharbeiten dieser Reaktion konnte sowohl bei der Hg(II)-acetat-, als auch bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung dc nur 83 als einziges Reaktionsprodukt nachgewiesen und in jeweils 4o proz. Ausbeute erhalten werden.

---

54) E.E.Mikhlina, V.Ya.Vorob'eva und L.N.Yakhontov, Khim. Geterotsikl.Soedin. 197o, 495, C.A. 73 45 42o k

55) H.Wollweber, H.Wilms, R.Hiltmann, K.Stoepel und G.Kroneberg, Arzneim.Forsch. 21, 2o89 (1971)

Piperidon 86 ist bei [55] wohl nur als Artefakt bei der Aufarbeitung entstanden, da 83 bei Kochen in wäßriger Lösung zu 86 hydrolysieren kann [54].

3.3 In 3-Stellung substituierte N-Methylpiperidin-derivate

3.3.1 Darstellung

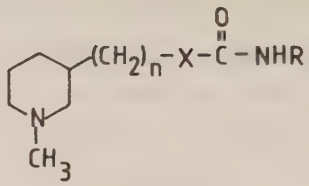


Tabelle 4: Übersicht über die dargestellten

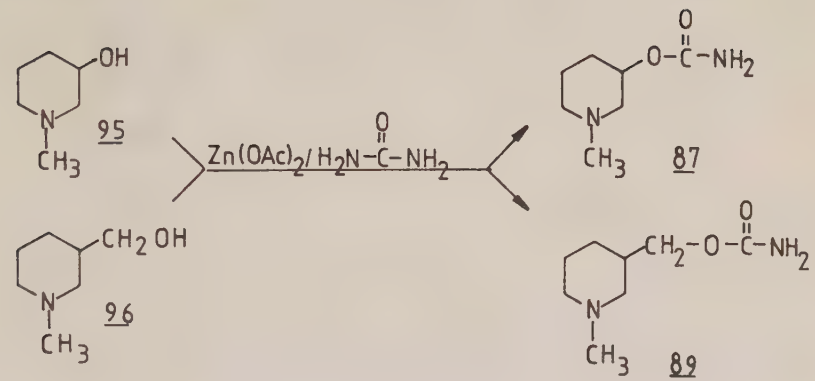
	Carbaminsäurederivate				Harnstoffderivate		
Nr:	X	n	R	Nr:	X	n	R
87	O	O	H	91	N	1	H
88	O	O	C_6H_5	92	N	1	C_6H_5
89	O	1	H	93 [56]	N	2	C_6H_5
90	O	1	C_6H_5	94	N	3	C_6H_5

Die Modellsubstanzen 87 - 94 wurden synthetisiert. Alle phenylsubstituierten Derivate konnten direkt durch Umsatz der entsprechenden primären Amine bzw. Alkohole mit Phenylisocyanat in trockenem Benzol erhalten werden.

---

56) M.M.Robison und B.L.Robison, J.Am.Chem.Soc. 77, 6554 (1955)

3.3.1.1 Darstellung von 87 und 89

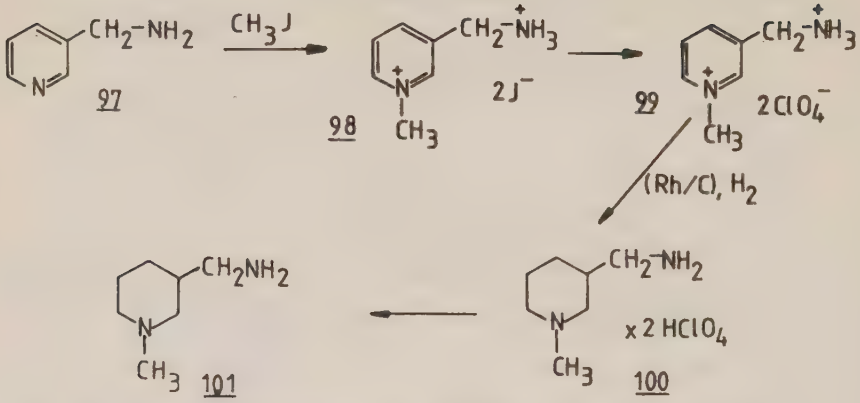


Die am Stickstoff unsubstituierten Carbaminsäurederivate 87 und 89 konnten durch längeres Kochen der primären Alkohole 95 bzw. 96 mit Harnstoff in getrocknetem Chlorbenzol in Gegenwart von Zinkacetat erhalten werden [57/58].

57) A.M.Paquin, Z.Naturforsch. 1, 52o (1946)

58) R.B.Wagner und H.D.Zook in "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley und Sons Inc., New York, Chapman und Hall Limited, London, S.646,647, 1953

3.3.1.2 Darstellung von 91 und 92



Das für die Verbindungen 91 und 92 benötigte Ausgangsamin 101 [57] wurde durch Methoiodierung von 3-Aminomethylpyridin (97) zu 98 [60], Überführung ins Perchlorat 99 und anschließende katalytische Hydrierung mit Rhodium/Kohle dargestellt.

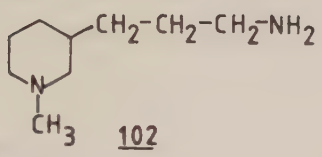
Schließlich konnte Verbindung 91 aus 101 durch Umsetzen mit äquimolaren Mengen Salzsäure und Kaliumcyanat in wäßriger Lösung synthetisiert werden [52].

---

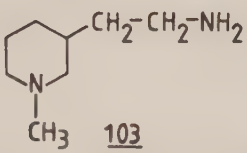
59) S.Sugasawa und Y.Deguchi, Yakugaku Zasshi 76, 968 (1956)

60) H.Möhrle und R.Schmid, Pharmazie 34, 14 (1979)

3.3.1.3 Darstellung der Ausgangsamine für die Verbindungen 93 und 94



102

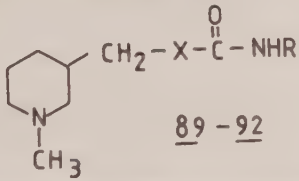


103

Ausgehend von 3-(3-Pyridyl)-acrylsäureethylester wurde aus 3-(N-Methylpiperidyl)-propionamid durch Lithiumalanat-Reduktion Amin 1o2 und durch Hofmann-Abbau Amin 1o3 dargestellt [61].

3.3.1.4 Spektroskopische Eigenschaften der Modellsubstanzen

a) ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindungen 89 - 92

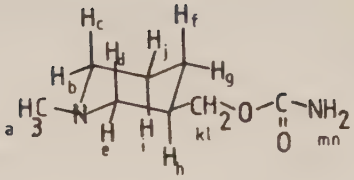


89 - 92

Bei allen Verbindungen vom Typ 89 - 92 war im ^{1}H-NMR-Spektrum, gemessen in $CDCl_3$, die Lage eines Protons auffällig, dessen Signal sehr breit zwischen 1,1 - o,7 ppm lag.

---

61) H.Möhrle und F.Specks, Arch.Pharm.(Weinheim) 3o7, 55o (1974)



89

Wie Entkopplungsversuche zeigten, muß es sich dabei um das an C-4 stehende axiale Proton H_f handeln, das wegen einer geminalen, zwei axial-axialen und einer axial-äquatorialen Kopplung als sehr breites Signal auftritt.

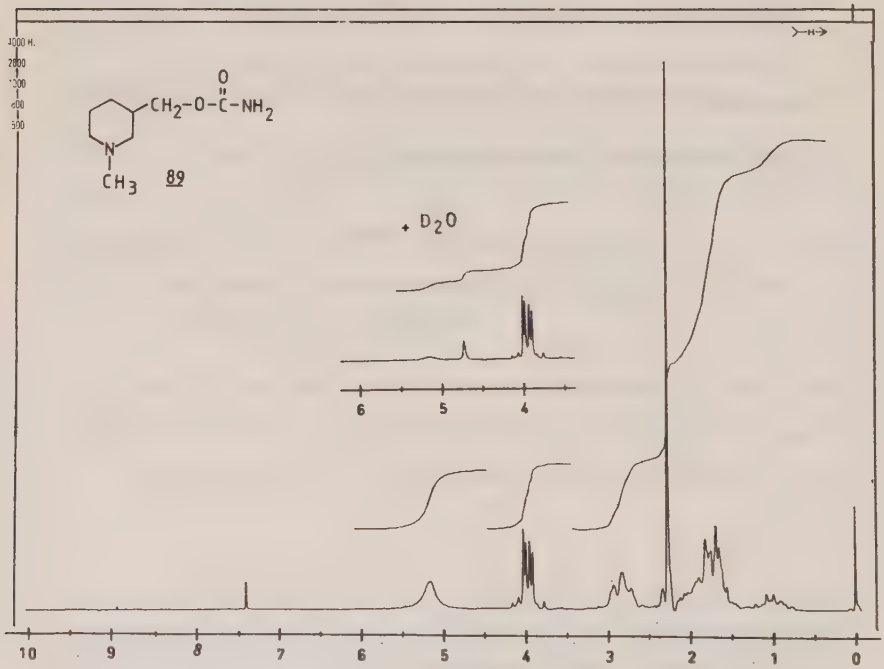


Abbildung 5: ^{1}H-NMR-Spektrum von 89 in $CDCl_3$ (80 MHz)

b) Verhalten im Massenspektrum

Alle Modellsubstanzen zeigten neben dem bekannten Abbaumuster der N-Methylpiperidinderivate die für Carbaminsäure- [62] und Harnstoffverbindungen [63] typischen Umlagerungsreaktionen.

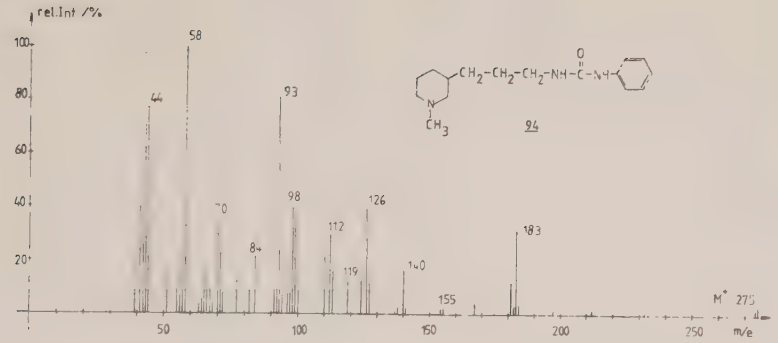
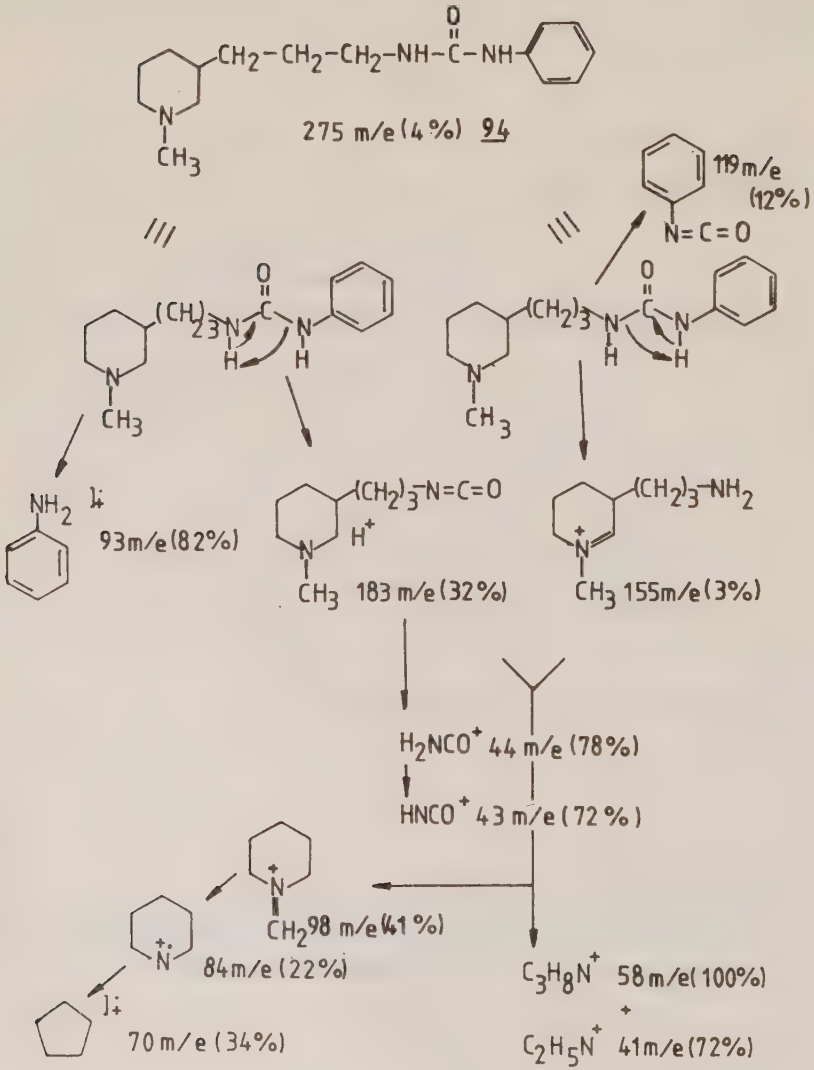


Abbildung 6: Massenspektrum von 94

62) C.P.Lewis, Analyt.Chem. 36, 1582 (1964)

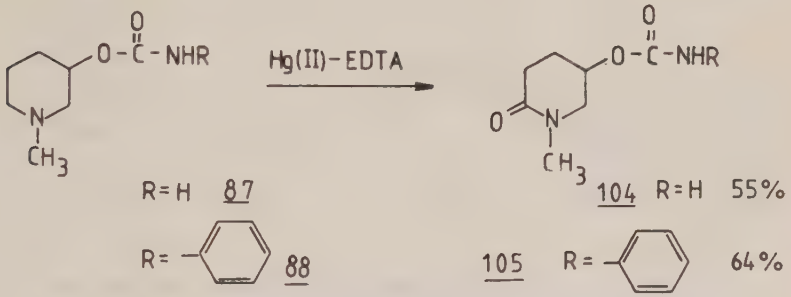
63) M.A.Baldwin, A.M.Kirkien-Konasiewicz, A.G.Loudon, A.Maccoll und D.Smith, J.Chem.Soc. B 1968, 34

Fragmentierungsschema Verbindung 94



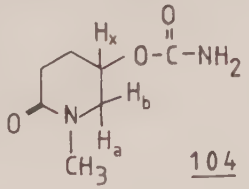
3.4 Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierungen der Verbindungen 87 - 94

3.4.1 Verbindungen 87 und 88



Bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Carbaminsäure-(1-methyl-3-piperidylmethyl)-ester 87 bzw. 88 war dc nur je ein Produkt entstanden. Es handelte sich um die 6-Piperidon-derivate 104 bzw. 105, die in 55 proz. bzw. 64 proz. Ausbeute erhalten werden konnten.

Ihre Zuordnung war durch das ^{1}H-NMR-Spektrum in völliger Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Kessler und Möhrle [64] möglich.



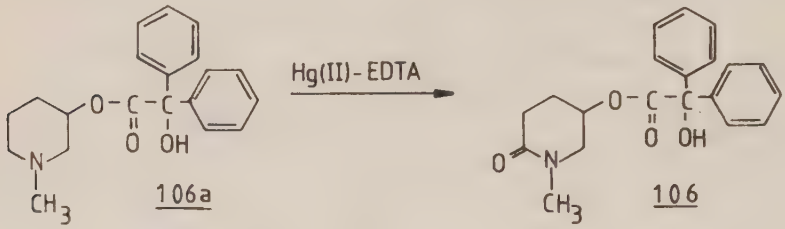
104

So lagen die Signale des Protons H_x als X-Teil eines ABX-

---

64) H.Kessler und H.Möhrle, Z.Naturforschung. 24b, 301 (1969)

Systems bei ν_x = 5,08 ppm mit J_{AX} und J_{BX} = 4 Hz. Der dazu gehörende AB-Teil, er entspricht den dem Piperidinstickstoff benachbarten Protonen H_a und H_b, war durch ν_A = 3,37 ppm und ν_B = 3,56 ppm mit J_{AB} = -13,6 Hz charakterisiert.



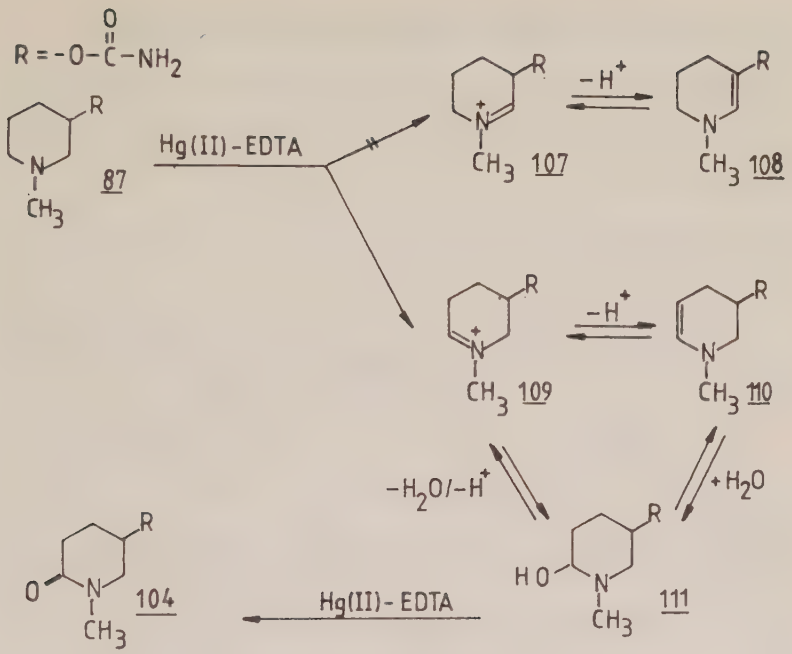
106a 106

Diese Ergebnisse entsprechen den bei der Dehydrierung des Benzilsäureesters 106 a [65] erhaltenen Resultaten, wo ebenfalls ausschließlich das 6-Piperidon 106 und nicht das durch eine Nachbargruppenbeteiligung begünstigte entsprechende 2-Piperidon entstanden war.

Offensichtlich findet bei in 3-Stellung direkt über ein Heteroatom carbonylsubstituierten N-Methylpiperidinderivaten keine Nachbargruppenbeteiligung bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung statt.

---

65) H.Möhrle und H.Weber, Tetrahedron 27, 3241 (1971)



Die Reaktion verläuft vermutlich über das Carbinolamin 111, das im Gleichgewicht mit dem Enamin 110 steht und durch weitere Dehydrierung in das 6-Piperidon 104 übergeht.

Eine direkte Dehydrierung von 112 zu der auf andere Weise schon synthetisierten Verbindung 113 [65] gelang nicht. Bei einer Quecksilberabscheidung von 97 % war auf dem DC kein definierter Substanzfleck erkennbar.

3.4.2 Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der Verbindungen 89 -94

Mit der Einführung einer Alkylkette zwischen Heteroatom und Piperidinring und deren Verlängerung verlaufen die Dehydrierungen komplexer.

3.4.2.1 Verbindungen 89 - 92

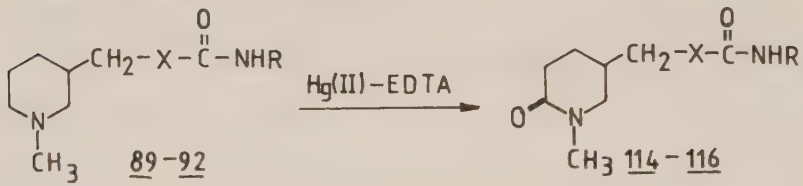


Tabelle 5:

Ausgangssubstanz	Hg-Abscheidung	6-Piperidon
89	11o %	114 25 %
9o	85 %	115 38 %
91	1o4 %	-
92	95 %	116 24 %

Nach Einführen einer Methylengruppe zwischen Heteroatom und Piperidinring wurden bei den Carbaminsäurederivaten 89 und 9o in 25 % bzw. 38 % Ausbeute ebenfalls nur 6-Piperidone erhalten. Dc waren keine Anzeichen für die Entstehung von 2-Piperidonen zu finden.

Nach Dehydrieren des 1-substituierten Harnstoffderivates 91 waren auf dem DC neben Spuren von Ausgangssubstanz drei mit Dragendorffs Reagenz [41] anfärbbare Substanzflecke sichtbar.

Die sehr gut wasserlöslichen Substanzen konnten nicht durch Ausschütteln isoliert werden. Nach Extraktion des Rückstandes der Wasserphase mit Methylenchlorid war keine Trennung der Verbindungen möglich.

Nach Einsetzen des Phenylharnstoffderivats 92 in die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung war dc keine Ausgangsverbindung mehr vorhanden; es waren 5 - 6 verschiedene Produkte entstanden. Aus dem Rückstand der Neutralphase wurde als Hauptprodukt das 6-Piperidon 116 nachgewiesen. Es konnte nicht kristallin erhalten werden, und eine Zuordnung war nur über ein ^{1}H-NMR-Spektrum des öligen Rückstandes möglich. Beim Versuch, das Öl destillativ zu reinigen, resultierte als Zersetzungsprodukt Diphenylharnstoff.
Die Entstehung von geringen Mengen 2-Piperidon ist hier nicht völlig auszuschließen, da dc in der Neutralphase noch ein weiterer schwacher Substanzfleck sichtbar war.

3.4.2.2 Verbindung 93 und 94

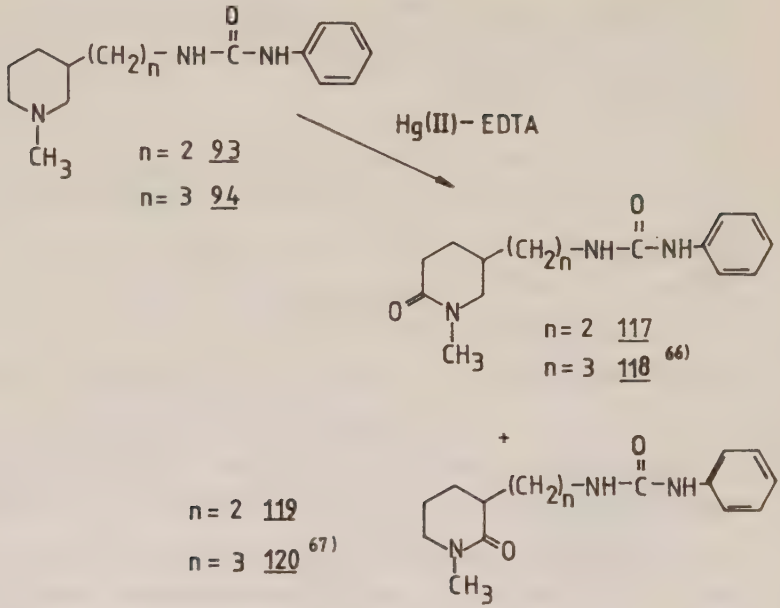


Tabelle 6:

Ausgangsverbindung	Hg-Abscheidung	2-Piperidon		6-Piperidon	
n = 2 93	89 %	119	7,6 %	117	5,7 %
n = 3 94	9o %	12o	14,5 %	118	3,4 %

Nach Verlängerung der Alkylkette zwischen Ring und Heteroatom auf zwei bzw. drei Methylengruppen konnten aus der Neutralphase je zwei Piperidone isoliert werden. Die Tren-

66) F.Specks, Dissertation FU Berlin 1973

67) H.Möhrle und F.Specks, Arch.Pharm.(Weinheim) 3o8, 499 (1975)

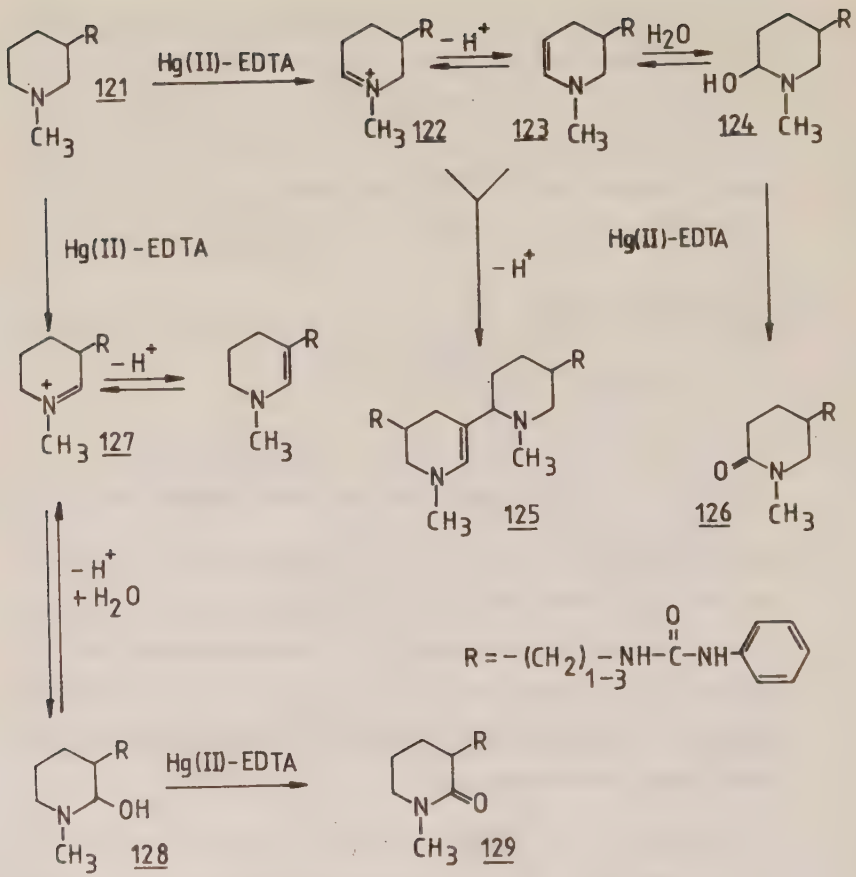
nung des Gemisches aus 2- und 6-Piperidon gelang durch Säulenchromatographie auf einer Kieselgelsäule mit Aceton/Chloroform 7o : 3o als Elutionsmittel.
Bis auf Verbindung 118, die nur als Öl erhalten wurde, und deren Struktur durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie bestätigt wurde, konnten alle anderen Piperidone kristallin erhalten werden.

3.4.2.3 Untersuchung der bei den Dehydrierungen von 9o, 92 93 und 94 entstandenen Basenphasen

Bei allen unter 3.4 besprochenen Verbindungen waren bei den Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen harzige Nebenprodukte entstanden.

Nach Einführen einer Alkylkette zwischen Heteroatom und Piperidinring konnte bei allen phenylsubstituierten Derivaten nach Abtrennen der Neutralphase je eine Basenphase gewonnen werden. Dc in basischen Fließmitteln waren alle Basenphasen durch das Auftreten zweier dicht übereinanderliegender Substanzflecke charakterisiert.

Bei Aufnahme eines ^{1}H-NMR-Spektrums des öligen Rückstandes der bei der Dehydrierung des phenylsubstituierten Carbaminsäurederivates 9o entstandenen Basenphase in $CDCl_3$ trat ein Signal für ein nicht austauschbares Enaminproton bei δ = 5,78 ppm auf.

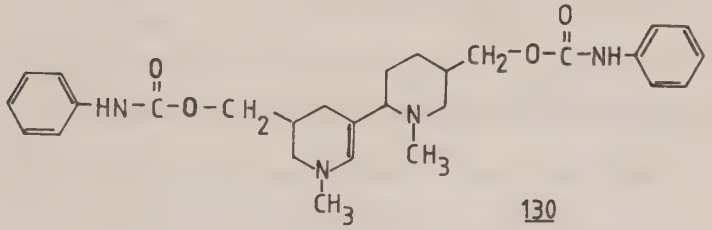


Es ist hier anzunehmen, daß,wie bei den Untersuchungen von Claas [68], der das Verhalten methylgruppensubstituierter N-Methylpiperidinderivate ohne Nachbargruppe bei der Hg(II)-

---

68) M.Claas, Dissertation Universität Düsseldorf in Vorbereitung

EDTA- und -acetat-Dehydrierung untersuchte, die Dehydrierung teilweise nur bis zur Iminiumstufe 122 bzw. 127 abgelaufen ist. In basischen Fließmitteln, sowie bei alkalischer Aufarbeitung kommt es dann durch Aldiminkondensation der Iminiumverbindung 122 mit dem dazu im Gleichgewicht stehenden Enamin 123 zur Bildung der Dimeren 125 [69].



130

Für die Bildung von Dimeren spricht auch die Tatsache, daß im ^{1}H-NMR-Spektrum der Basenphase von Verbindung 9o neben dem schon erwähnten Enaminproton ein Signal bei δ = 2,55 ppm beobachtet werden konnte, das sich der N-Methylgruppe im Tetrahydropyridinring einer dimeren Verbindung der Struktur 13o zuordnen läßt. Weiter traten noch zwei Signale von etwa gleicher Intensität bei δ = 2,33 und δ = 2,1o ppm auf. Dies könnte den N-Methylgruppen am Piperidinring eines Diastereomerengemisches von 13o entsprechen, worauf auch das Auftreten der zwei dicht übereinanderliegenden Substanzflecke auf dem DC hindeutet.

---

69) C.Schöpf, F.Braun und A.Komzak, Chem.Ber. 89, 1821 (1956)

Pikrate aus den Rückständen der Basenphasen der Dehydrierungen von 9o und dem entsprechenden Harnstoffderivat 92 und deren massenspektrometrische Untersuchung ergaben jeweils die Massen der entsprechenden monomeren Enamine vom Typ 123. Unter Einfluß der Säure oder durch thermische Zersetzung beim Aufnehmen der Massenspektren muß es offensichtlich wieder zu einer Monomerisierung gekommen sein.

Eine destillative Aufreinigung der öligen Basenphasenrückstände war nicht möglich, da Zersetzung eintrat.

Um die Entstehung dimerer Verbindungen der Struktur 125 im Alkalischen aus einer Iminiumvorstufe der Art 122 besser abzusichern, sollten die Verbindungen 9o und 94 in eine Hg(II)-acetatdehydrierung in 5 proz. Essigsäure eingesetzt werden, da diese Dehydrierung bei ähnlichen Verbindungen meist nur als Einstufendehydrierung zu den entsprechenden Iminiumverbindungen führte [68].

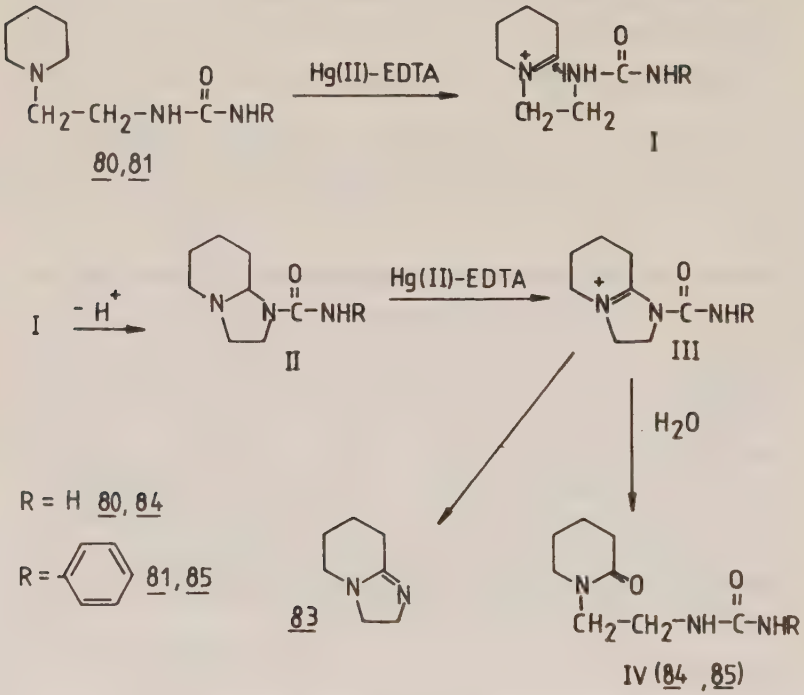
Die Umsetzungsrate an Hg(II)-acetat belief sich bei Verwendung von 4,7 Oxäq. eingesetztem Hg(II)-acetat auf 5o % bezogen auf 2 Oxäq. Erst nach Einsetzen von 1o Oxäq. Hg(II)-acetat wurden Umsetzungen von mehr als 1oo % erreicht. Danach waren auf dem DC höchstens noch Spuren der Ausgangssubstanzen sichtbar, es waren aber in beiden Fällen keine Piperidone entstanden.

Während bei der Dehydrierung des Harnstoffderivats 94 dc kein einheitlicher Reaktionsverlauf zu beobachten war ,

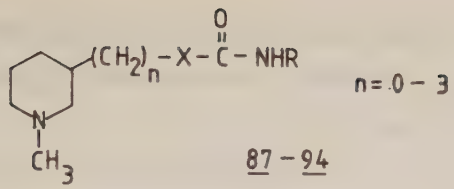
offensichtlich war auch der Substituent in 3-Stellung angegriffen worden, führte die Dehydrierung von 9o unter Umsetzung nahezu aller Ausgangssubstanz zu Iminiumsalzen vom Typ 122 bzw. 127.

Nach Teilen des quecksilberfreien Dehydrierungsansatzes von 9o wurde eine Hälfte unter Einhalten eines pH von etwa 1 mit Natriumborhydrid in schwefelsaurer Lösung umgesetzt. Dc konnte als einziges Reaktionsprodukt nach Alkalisieren und Extrahieren mit Chloroform wieder Ausgangssubstanz 9o nachgewiesen werden, die durch Hydrieren der Iminiumverbindungen entstanden sein mußte.
Die andere Hälfte des Ansatzes wurde ammoniakalisch gemacht und ebenfalls mit Chloroform extrahiert. Im Rückstand des Chloroformextraktes konnte ausschließlich das durch Aldiminkondensation entstandene dimere Diastereomerengemisch der Struktur 13o dc nachgewiesen werden.
Es war dc identisch mit den bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 9o aus der Basenphase isolierten Produkten.

3.5 Diskussion des Reaktionsmechanismus



Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der N-Piperidinoethylharnstoffderivate 80 und 81 verläuft unter Nachbargruppenbeteiligung der Harnstoffunktion. Aus der cyclischen Iminiumverbindung III kann entweder durch Hydrolyse Piperidon IV entstehen, oder sie stabilisiert sich durch Entacylierung zum cyclischen Amidin 83.



87 - 94

Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung der in 3-Stellung mit Harnstoff- oder Carbaminsäuregruppen substituierten N-Methylpiperidinderivaten verläuft mit großer Wahrscheinlichkeit nicht unter Nachbargruppenbeteiligung, obwohl die Nucleophilie der Gruppen, wie die Ergebnisse von Möhrle und Hemmerling [49] und die Dehydrierungen der N-Piperidinoethylharnstoffderivate 80 und 81 zeigten, für einen Nachbargruppeneffekt ausreicht.

Vielmehr ist bei den in 3-Stellung substituierten Derivaten 87 - 94, wie bei den Untersuchungen von Claas [68], ein Mechanismus (s.S.68) über die entsprechenden Iminiumstufen 122 und 127 zu formulieren, der entweder bei weiterer Dehydrierung zu den entsprechenden Piperidonen 126 und 129 führen kann, oder aber auf der Iminiumstufe stehen bleibt und bei basischer Aufarbeitung zu Dimeren 125 führt.

Bei in 3-Stellung direkt über ein Heteroatom carbonylsubstituierten N-Methylpiperidinderivaten entsteht ausschließlich die Iminiumverbindung 122, die dann nach weiterer Dehydrierung in das 6-Piperidon 126 übergeht. Es waren hier bei alkalischer Aufarbeitung keine Dimere nachzuweisen.

Erst nach Einführen von zwei Methylengruppen zwischen Heteroatom und Ring konnte auch 2-Piperidon isoliert werden. Bei

Einführung einer dritten Methylengruppe hatte sich dann das Verhältnis 2-Piperidon zu 6-Piperidon deutlich zugunsten des 2-Piperidons verschoben.

4. Amindehydrierungen mit Quecksilber(II)-verbindungen unter Einsatz verschiedener Komplexbildner

4.1 Einleitung und Problemstellung

Vor mehr als sechzig Jahren wurde Quecksilber(II)-acetat als schonendes Dehydrierungsmittel in die Alkaloidchemie eingeführt [7o].

Häufig treten bei dieser Methode jedoch störende Nebenreaktionen, z.B. C-Mercurierungen auf.

Um solche Begleitreaktionen möglichst auszuschalten, setzte Knabe [71] Quecksilber(II)-acetat in Gegenwart des Dinatriumsalzes von Ethylendiamintetraessigsäure als Komplexbildner zu Dehydrierungen ein. Dabei sollte bei Erhalt der dehydrierenden Wirkung, das Oxidationspotential herabgesetzt und somit unerwünschte Nebenreaktionen weitgehend ausgeschaltet werden.

Von Möhrle [12] durchgeführte Untersuchungen an tertiären Aminen bei der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung mit und ohne EDTA-Zusatz zeigten bei qualitativer Übereinstimmung unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Dehydrierungsgeschwindigkeit.

7o) J.Gadamer, Ber.Dtsch.Pharm.Ges. 29, 156 (1919)
71) J.Knabe, Arch.Pharm.(Weinheim) 292, 416 (1959)

Es konnte experimentell bestätigt werden [72], daß bei Verwendung von EDTA als Komplexbildner tatsächlich die Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung bei niedrigerem Oxidationspotential abläuft.

Spätere Untersuchungen [73] zeigten, daß ein Essigsäurezusatz bei der Dehydrierung entbehrlich ist, und daß der aus Quecksilber(II)-oxid und EDTA gebildete Quecksilber(II)-EDTA-Komplex das eigentlich dehydrierende Agens darstellt.

Offen war aber noch, ob zur Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung tatsächlich der Komplexbildner und die Quecksilberverbindung im Verhältnis 1 : 1 vorliegen müssen.

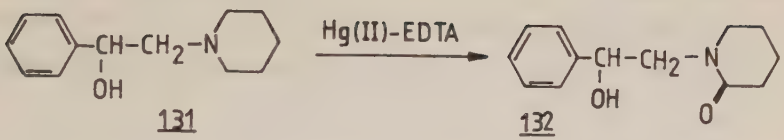
Außerdem sollte untersucht werden, ob nicht andere Komplexbildner günstigere Ergebnisse bei der Dehydrierung liefern können. Bei geeigneten lipophilen Komplexbildnern wäre es möglich, bei der Dehydrierung von den bisher meist wäßrigen Gemischen auf weniger polare Lösungsmittel überzugehen. Damit sollten auch Verbindungen, die nicht in Wasser/Alkohol-Gemischen löslich sind, einer Dehydrierung zugänglich werden.

---

72) H.Möhrle, H.Rohrer und W.Altenschmidt, Arch.Pharm.(Weinheim) 298, 184 (1965)

73) H.Möhrle und P.Gundlach, Arch.Pharm.(Weinheim) 3o2, 291 (1969)

4.2 Modellsubstanz



131 132

Als Modellsubstanz für alle folgenden Dehydrierungsversuche diente der Aminoalkohol 1-(2-Hydroxy-2-phenyl)-ethylpiperidin (131), der bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung unter Standardbedingungen (8 Oxäq., 5o proz. Ethanol, siedendes Wasserbad, 1 Stunde Dehydrierungszeit, Rühren, N_2-Begasung) in 75 - 9o % Ausbeute das Lactam 132 [74] ergibt. Die Quecksilberabscheidung ist im folgenden stets auf 4 Oxäq. berechnet.

4.3 Modifizierte Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung mit einem Verhältnis HgO : Na_2EDTA wie 1o : 1

Unter Beibehaltung aller übrigen Standardbedingungen wurde der Aminoalkohol 131 bei einem Zusatz von nur 1o % Na_2EDTA dehydriert.

Es wurden die gleichen Ergebnisse hinsichtlich der Lactamausbeute und der Quecksilberabscheidung erzielt, wie bei Dehydrierungen unter Standardbedingungen.
Die Bestimmung des elementaren Quecksilbers erfolgte rhoda-

74) H.Möhrle, Arch.Pharm.(Weinheim) 297, 474 (1964)

nometrisch [75], nachdem aus dem abfiltrierten Rückstand des Dehydrierungsansatzes, bestehend aus abgeschiedenem Quecksilber und nicht umgesetztem Quecksilber(II)-oxid, das Quecksilberoxid mit 5o proz. Kaliumiodid-Lösung als $[HgI_4]^-$ quantitativ heraus gelöst worden war [76].

4.4 Dehydrierungen mit wasserlöslichen Komplexbildnern

4.4.1 Dehydrierungen mit Kaliumtetranitroquecksilber(II)-nitrat ($K_3[Hg(NO_2)_4]NO_3$) [77] als Komplexbildner

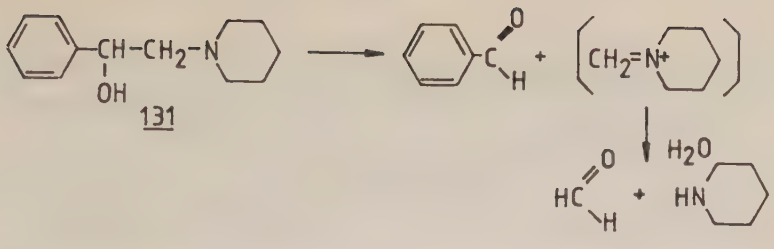
Bei Dehydrierungen des Aminoalkohols 131 in wäßriger Lösung konnte bei Einsatz von 4 Oxäq. Kaliumtetranitroquecksilber-(II)-nitrat, gebildet in situ aus $Hg(NO_3)_2$ und KNO_2 bei einer Quecksilberabscheidung von 63 % weder Ausgangssubstanz 131, noch Lactam 132 nachgewiesen werden. Als einziges Dehydrierungsprodukt war Benzaldehyd am Geruch zu erkennen und auf dem DC durch Vergleichssubstanz zu identifizieren.

---

75) Deutsches Arzneibuch, 6.Auflage

76) E.Rupp und W.F.Schirmer, Pharm.Ztg. 53, 928 (1908)

77) F.A.Cotton und G.Wilkinson "Anorganische Chemie", 3.Aufl., S.551, Verlag Chemie, Weinheim 1972



131

Bei der Dehydrierung muß es zu einer glykolanalogen Spaltung von 131 gekommen sein [78], wobei Benzaldehyd als einziges Reaktionsprodukt faßbar war.

4.4.2 Verschiedene Polyamine als Komplexbildner bei der Quecksilber(II)-Dehydrierung

4.4.2.1 Komplexbildner mit Ethylendiaminstruktur

Aus der Vielzahl bekannter Quecksilberkomplexe [79] mit organischen stickstoffhaltigen Liganden wählten wir zunächst solche mit Ethylendiaminstruktur, und zwar

Triethylentetramin ("Trien") [80]+

$$H_2N-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-NH_2 \quad 133$$

---

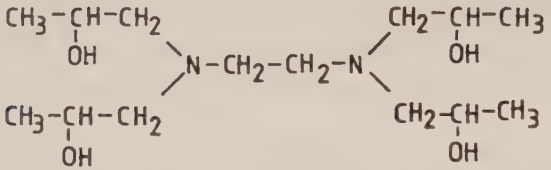
78) H.Möhrle, Arch.Pharm.(Weinheim) 300, 339 (1967)

79) Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie, 8.Aufl., "Quecksilber" Teil B, System Nr. 34, S.273, Verlag Chemie, Weinheim 1965

80) G.Schwarzenbach, Helv.Chim.Acta 33, 974 (1950)

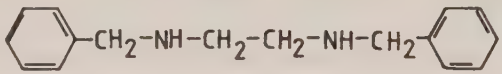
\+ Die Verbindung wird im folgenden als Trien bezeichnet.

N,N,N′,N′- Tetra-(ß-hydroxy-propyl)-ethylendiamin ("Quadrol")+



134

N,N′- Dibenzylethylendiamin



135

Es wurden zu den Dehydrierungen in situ hergestellte Komplexe mit Quecksilber(II)-acetat und -nitrat eingesetzt, wobei die Mengen an abgeschiedenem elementarem Quecksilber bei Verwendung von Quecksilber(II)-acetat stets etwas größer waren.

Bei den Dehydrierungen mit Trien (133) konnten kleine Mengen Lactam 132 nachgewiesen werden.
Wie aber ein Blindversuch ohne den zu dehydrierenden Aminoalkohol 131 zeigte, wurde das Polyamin in einer Konkurrenzreaktion von der Quecksilberverbindung selbst angegriffen.

Bei Verwendung von Quadrol (134) als Komplexbildner konnten bei Einsatz von Quecksilber(II)-acetat 29 % Lactam 132 erhalten werden. Quadrol selbst wurde jedoch als tertiäres Amin bei der Dehydrierung ebenfalls in sehr großem Maße umgesetzt, wobei ein roter Farbstoff entstand.

+ Die Verbindung wird im folgenden als Quadrol bezeichnet.

Sowohl im Hauptversuch, wie auch in einem Blindversuch ohne Aminoalkohol 131 wurde die eingesetzte Hg(II)-verbindung fast quantitativ zu elementarem Quecksilber reduziert. Deshalb ist die Dehydrierung des Aminoalkohols hier nur als Nebenreaktion aufzufassen.

Die Dehydrierungen mit Dibenzylethylendiamin (135) als Komplexbildner verliefen hinsichtlich der Reduktion der eingesetzten Quecksilberverbindungen nur in einem 1-Elektronenschritt, und es wurde Hg(I)-acetat als Bodensatz abgeschieden. Es ist deshalb nicht auszuschließen, daß hier nur eine Hg(II)-acetat-Dehydrierung ohne Beeinflussung durch einen Liganden abgelaufen ist. Die Dehydrierung verlief schleppend, und noch nach Tagen des Stehens bei Raumtemperatur schied sich Hg(I)-acetat ab.
Dc konnte neben Ausgangssubstanz 131, noch Benzaldehyd und Benzylamin mit Vergleichssubstanzen identifiziert werden. Ein Nachweis von Ethylendiamin und Formaldehyd war nicht möglich.
Da das gebildete Benzylamin zweifellos aus Dibenzylethylendiamin stammt, war auch hier eine Umsetzung des eingesetzten Liganden erfolgt.

4.4.2.2 Dipropylentriamin als Komplexbildner

$H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$ 136

Da angenommen werden mußte, daß in der Ethylendiaminstruktur der Grund für die leichte Dehydrierbarkeit der eingesetzten Aminliganden 133 - 135 lag, wählten wir Verbindung 136 als Komplexbildner. Tatsächlich erfolgte bei direkter Reaktion mit Hg(II)-acetat in siedendem Methanol keine Umsetzung.

Bei Dehydrierungen des Aminoalkohols 131 konnte in 96 proz. Ethanol bei Einsatz von Hg(II)-acetat zu Dipropylentriamin im Verhältnis 1 : 1 und 1 : 2 jeweils nur eine Quecksilberabscheidung von 17 % erreicht werden. Bei Übergang zu 5o proz. Ethanol verlief die Dehydrierung besser (55 % Hg), aber es konnten nur Spuren des Lactams 132 isoliert werden.

Die Ergebnisse der Dehydrierungen mit Polyaminen als Komplexbildner sind in der nachfolgenden Tabelle 7 zusammengefaßt.

Die eingesetzte Menge an Quecksilberverbindung (wobei ein 2-Elektronenübergang zugrunde gelegt ist) und Komplexbildner, sowie die abgeschiedene Menge an reduzierten Quecksilberverbindungen sind stets in Oxäq., bezogen auf die eingesetzte Menge Aminoalkohol 131, angegeben. Die Berechnung der abgeschiedenen Quecksilberverbindungen ist auf 4 Oxäq. = 1oo % bezogen.

Tabelle 7: Reaktionsbedingungen: 1 h Dehydrierung, siedendes H_2O-Bad, N_2-Begasung, Rühren

Komplexbildner Lösungsmittel	Hg-Verb.	Oxäq.	einges. 131	ermitt.Menge reduz.Hg-verb. bez. 4 Oxäq.	Ausbeute 132	weitere Ergebnisse
Trien (133)						
5o ml 5o proz. Ethanol	Hg(II)-nitrat	4	o,5 g	45 % als Hg^o	4,5 %	4o % 131 zurückgewonn. DC: 131, weitere Flecke
25 ml 96 proz. Ethanol	Hg(II)-nitrat	8	o,5 g	33 % als Hg^o	wenige Kristalle	DC: 131, nicht identifizierte Flecke
4o ml 96 proz. Ethanol	Hg(II)-acetat	8	1,o g	49 % als Hg^o	5,3 %	DC: 131, 2 nicht identifizierte Flecke
4o ml 96 proz. Ethanol	Hg(II)-acetat	8	Blind-versuch	43 % als Hg^o	-	-
Quadrol (134)						
3o ml 96 proz. Ethanol	Hg(II)-nitrat	4	o,5 g	88 % als Hg^o	Spuren	DC: 131, 132, 1 weiterer Fleck
4o ml 96 proz. Ethanol	Hg(II)-acetat	8	1,o g	195 % als Hg^o	29 %	roter Farbstoff, Abtrennung: bas. Al_2O_3
4o ml 96 proz. Ethanol	Hg(II)-acetat	8	Blindversuch	195 % als Hg^o	-	roter, öliger Rückstand

Fortsetzung Tabelle 7:

Komplexbildner Lösungsmittel	Hg-Verb.	Oxäq.	einges. 131	ermitt.Menge reduz.Hg-verb. bez. 4 Oxäq.	Ausbeute 132	weitere Ergebnisse
Dibenzylethylendiamin (135)						
4o ml Methanol	Hg(II)-acetat	8	1,o g	3o % als Hg(I)-acetat	-	DC: 131, Benzaldehyd Benzylamin, weit. Fl.
Dipropylentriamin (136)						
4o ml Methanol	Hg(II)-acetat	4	Blindversuch	-	-	136 selbst nicht dehydrierbar
4o ml 96 proz. Ethanol 1 : 1 Komplex	Hg(II)-acetat	4	1,o g	17 % als Hg^{o}	Spuren	DC: 131, 132, weitere Flecke
4o ml 96 proz. Ethanol 1 : 2 Komplex	Hg(II)-acetat	4	1,o g	17 % als Hg^{o}	Spuren	DC: 131, 132, weitere Flecke
5o ml 5o proz. Ethanol	Hg(II)-acetat	4	1,o g	55 % als Hg^{o}	wenige mg	DC: 131, 132, weitere Flecke

4.5 Dehydrierungen in nichtwäßrigen Systemen

4.5.1 Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-trifluoracetat

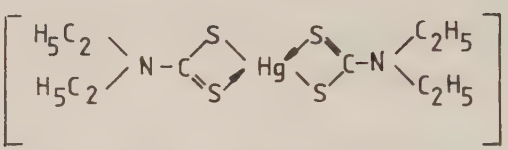
Quecksilber(II)-trifluoracetat sollte eine Dehydrierung in nichtwäßrigen Systemen möglich machen.

Zunächst wurde der Aminoalkohol 131 mit 8 Oxäq. Quecksilber(II)-trifluoracetat in 96 proz. Ethanol umgesetzt. Nach Beendigung der Dehydrierung (4o % Hg) konnte dc wenig Lactam 132, Ausgangssubstanz, Benzaldehyd und weitere nicht identifizierbare Substanzflecke nachgewiesen werden.

Beim Übergang zu 5o proz. Ethanol als Lösungsmittel kam es wegen der schlechten Löslichkeit des Quecksilber(II)-trifluoracetats zu einem sehr unübersichtlichen Reaktionsablauf. Nach einstündiger Dehydrierung waren Spuren von elementarem Quecksilber über einem klebrigen Bodensatz von Quecksilber(II)-trifluoracetat sichtbar. Auf dem DC war neben Ausgangssubstanz, ein nicht identifizierbarer Fleck und Spuren von Lactam erkennbar.

Die entsprechende Dehydrierung wurde anschließend auch mit Quecksilber(II)-trifluoracetat in chloroformiger Suspension durchgeführt. Am Ende der Dehydrierung war ein klebriger weißer Bodensatz zurückgeblieben, der Quecksilber enthielt. Auf dem DC waren Benzaldehyd, Ausgangssubstanz 131 und wenige, schwache Flecke vorhanden

4.5.2 Dehydrierungen mit Quecksilber(II)-bis(N,N-diethyldithiocarbamat) $Hg(DDTC)_2$ (137)



137

Es lag nahe, bei Dehydrierungen Quecksilber(II)-salze der in organischen Lösungsmitteln gut löslichen Diethyldithiocarbaminsäure einzusetzen.
Dazu wurde aus Hg(II)-nitrat und Na_2DDTC die definierte Verbindung $Hg(DDTC)_2$ (137) [81] hergestellt und isoliert.

Zur Dehydrierung von 131 setzten wir davon die 8 Oxäq. entsprechende Menge ein. Es wurde stets bei Siedetemperatur der entsprechenden Lösungsmittel gearbeitet.
Sowohl in Chloroform, als auch in Aceton und dem höher siedenden Ethylenglykol konnte auch nach mehreren Stunden keinerlei Umsetzung beobachtet werden.
Es ist deshalb anzunehmen, daß die Komplexbeständigkeit des $Hg(DDTC)_2$ zu hoch ist, um eine Dehydrierung zu bewirken.

---

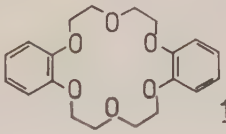
81) W.Kemula, A.Hulanicki und W.Nawrot, Rocz.Chem. 36, 1717 (1962)

4.6 Dehydrierungen mit Kronenether als Komplexierungsmittel

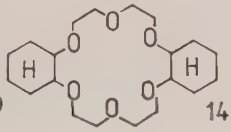
Seit ihrer Einführung in die organische Chemie durch Pedersen [82] fanden Kronenether als neutrale organische Komplexliganden, Reagenzien und Katalysatoren in vielen Verbindungen und den verschiedensten Reaktionen Verwendung [83].

Wir wollten untersuchen, ob eine Dehydrierung von 131 durch Hg(II)-acetat in Gegenwart eines Kronenethers in organischen Lösungsmitteln möglich ist.

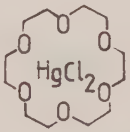
138



139



140



141

Für unsere Versuche wählten wir 1, 4, 7, 1o, 13, 16 Hexaoxacyclooctadecan o^1, o^4, o^7, o^{1o}, o^{13}, o^{16} (138), fortan als 18-Krone-6 bezeichnet, und sein Dibenzo- (139) und Dicyclohexylderivat (14o).

18-Krone-6 und seine Derivate sind mit einem inneren Durch-

---

82) C.J.Pedersen, J.Am.Chem.Soc. 89, 2495 (1967)

83) E.Weber und F.Vögtle, Kontakte 1, 36 (1977) und folgende Mitteilungen

messer von 4 Å groß genug, jedes unsolvatisierte Metallkation zu komplexieren [84]. 139 und 14o können in Lösung Hg(I)- und Hg(II)-verbindungen komplexieren; der 18-Krone-6-Komplex mit $Hg(II)Cl_2$ (141) konnte kristallin erhalten werden [84].

4.6.1 Dehydrierungen von 1-(2-Hydroxy-2-phenyl)-ethylpiperidin (131) mit Kronenether als Komplexliganden

Es wurde stets die acht Oxäq. entsprechende Menge an Quecksilber(II)-Verbindung eingesetzt.
Die Durchführung der Versuche mit Kronenether als Komplexliganden erfolgte im Verhältnis Kronenether zu Quecksilber(II)-acetat wie 1 : 1.

4.6.1.1 mit Dibenzo-18-krone-6 (139)

Da der Kronenether in Methanol unlöslich war, wurde in Chloroform gearbeitet. Nach einstündiger Dehydrierung hatte sich ein Quecksilber(I)-acetatniederschlag gebildet (14 % bez. auf 4 Oxäq.). Auf dem DC waren keine Anzeichen für eine Lactambildung 132 zu sehen. 2o % der Ausgangssubstanz 131 und nahezu der gesamte Kronenether 139 konnten wieder zurück gewonnen werden.

4.6.1.2 mit Dicyclohexyl-18-krone-6 (14o)

Bei der Dehydrierung mit 14o als Komplexbildner kam es zur

84) C.J.Pedersen, J.Am.Chem.Soc. 89. 7o17 (1967)

Abscheidung von elementarem Quecksilber (33 %). Der Ansatz war dc schlecht zu beurteilen, da der Kronenether auf dem DC unter langem "tailing" lief.
Es konnten 28 % des eingesetzten Kronenethers als Quecksilber(II)-dichlorodicyclohexyl-18-krone-6 isoliert werden.

4.6.1.3 mit 18-Krone-6 (138)

4.6.1.3.1 Quecksilber(II)-acetat zu 18-Krone-6 wie 1 : 1

Bei den Ansätzen mit Quecksilber(II)-acetat/18-Krone-6 in den Lösungsmitteln Ethanol/Methanol 3o : 1 und Chloroform erfolgte eine Reduktion des Quecksilber(II)-acetats immer bis zur Quecksilber(I)-acetatstufe; dieses konnte als unlöslicher Bodensatz abfiltriert und gravimetrisch bestimmt werden (zwischen 35 und 55 %, bez. auf 4 Oxäq.).
Die Umsetzungsrate aufgrund der erhaltenen Quecksilber(I)-acetatmenge entsprach in zwei Fällen genau den entsprechenden Dehydrierungen ohne Komplexbildner, in Methanol war sie sogar geringer.

Es handelt sich hier vermutlich um eine Hg(II)-acetat-Dehydrierung ohne Beteiligung des Kronenethers.
Bei dünnschichtchromatographischer Untersuchung der Dehydrierungsansätze waren stets neben nicht umgesetztem Aminoalkohol 131, Spuren von Lactam 132, die isoliert werden konnten, und weitere nicht identifizierte Nebenprodukte zu finden.

4.6.1.3.2 mit Quecksilber(II)dichloro-18-krone-6 (141)

Um auszuschließen, daß eine einfache Hg(II)-acetat-Dehydrierung gegebenenfalls als Konkurrenzreaktion stattfindet, setzten wir schließlich die definierte Quecksilber(II)-kronenetherverbindung 141 zur Dehydrierung von 131 ein.
Wegen der schlechten Löslichkeit des Komplexes in Methanol wurde in Chloroform gearbeitet. Nach einer Stunde waren 5 % des eingesetzten Komplexes ausgefallen. Auf dem DC waren keine Hinweise auf eine Umsetzung zu finden. Der Aminoalkohol 131 wurde fast quantitativ zurück gewonnen.

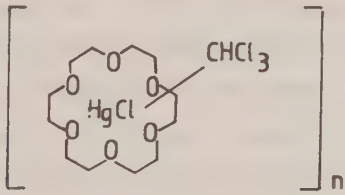
Die Ergebnisse aller Dehydrierungen mit Kronenether als Komplexliganden sind in der nachfolgenden Tabelle 8 zusammengefaßt.

4.7 Isolierung einer Trichlormethylquecksilber(II)chlorokronenether Verbindung

Bei allen Dehydrierungsversuchen mit Quecksilber(II)-acetat und 18-Krone-6 (138) trat beim Aufarbeiten nach Entfernen des Lösungsmittels, Aufnehmen in Wasser, Alkalisieren mit Natronlauge und anschließendem Extrahieren der wäßrigen Phase mit Chloroform, in der Chloroformphase auf dem DC ein neuer, UV-positiver Substanzfleck auf.

Bei der Dehydrierung mit Hg(II)-acetat/18-Krone-6 in Methanol konnte diese Verbindung aus der Chloroformphase als weiße kristalline, stark lichtbrechende Substanz isoliert

werden (192 mg bei 2,57 g eingesetztem Kronenether).
Die isolierte Substanz ergab mit Thioacetamid-Reagenz ebensowenig eine Fällung, wie Quecksilber(II)-dichloro-18-krone-6 (141).
Die Spektren der unbekannten Substanz waren denen von 141 sehr ähnlich.
Im ^{13}C-NMR-Spektrum, aufgenommen in $CDCl_3$ zeigten beide nur ein Signal, der unbekannte Komplex bei 7o,34 ppm, Verbindung 141 bei 7o,26 ppm; im nicht entkoppelten Spektrum zeigten diese Signale jeweils Triplettmultiplizität ($^1J_{CH}$ = 141 Hz).
Auch die ^1H-NMR-Spektren waren weitgehend gleichartig. So war beim unbekannten Komplex ein nicht aufgelöstes symmetrisches Multiplett bei δ = 3,72 ppm zu sehen, Verbindung 141 zeigte ein Quasisingulett bei δ = 3.67 ppm.
Allerdings trat im IR-Spektrum bei der neuen Verbindung zusätzlich bei ν = 69o cm^{-1} eine Bande auf, die einer C-Cl-Bindung entsprechen konnte.
Deshalb wurde zunächst vermutet, daß beim Ausschütteln mit Chloroform 1 Mol $CHCl_3$ koordinativ in einer Quecksilber-Kronenetherverbindung gebunden worden war.



142

Die Elementaranalyse von Hg, Cl, O, C und H hätte jedoch nur Verbindung 142 zugelassen.

Dagegen sprach für n = 1, daß einkernige Quecksilber(I)-verbindungen nicht bekannt sind. Auch konnte weder im ^{1}H-NMR-Spektrum, noch im ^{13}C-NMR-Spektrum, gemessen in DMSO-d_6, ein Hinweis für das Vorhandensein von Chloroform gefunden werden.

$$CHCl_3 + OH^- \longrightarrow CCl_3^- + H_2O \quad (1)$$

$$CCl_3^- \longrightarrow CCl_2 + Cl^- \quad (2)$$

Es war deshalb die Reaktion mit einem der Verseifungsprodukte des Chloroforms im Alkalischen zu diskutieren.

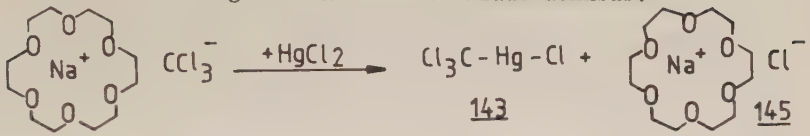
Wie Makosza und Ludwikow [85] zeigen konnten, katalysieren Kronenether, speziell Verbindung 139, Zweiphasenreaktionen von Carbanionen und Halogencarbenen.
So ist die Bildung von Na[Kronenether]$^+$ CCl_3^- - Ionenpaaren aus dem Zweiphasensystem NaOH/$CHCl_3$ möglich.
Die Ionenpaare lösen sich in der organischen Phase und können dort als Alkylierungsreagenzien mit einem geeigneten Substrat umgesetzt werden [85].

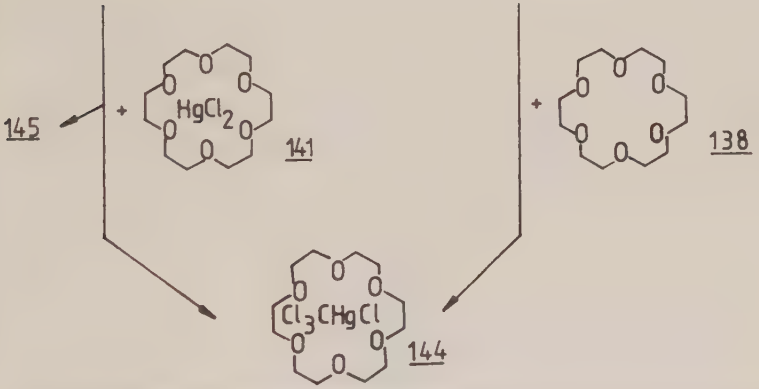
Die unbekannte Komplexverbindung konnte aus 141, Natriumformiat und 5 proz. ethanolischer Natronlauge nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur in 16 % Ausbeute erhalten werden. Mit geringerer Ausbeute war eine Darstellung aus Hg(II)-chlorid und 18-Krone-6 im Verhältnis 1 : 1 bei sonst gleichen Bedingungen möglich.

---

85) M.Makosza und M.Ludwikow, Angew.Chem. 86, 744 (1974)

Deshalb schien folgender Reaktionsverlauf denkbar:





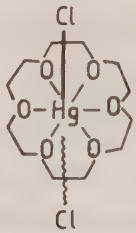
Da 143 durch Umsetzung von Quecksilber(II)-chlorid mit Natriumtrichloracetat leicht zugänglich ist [86], war eine Überprüfung des Mechanismus durchführbar. Dazu wurde 143 mit 138 im Verhältnis 1 : 1 in Chloroform umgesetzt, wobei 144 in 74 % Ausbeute analysenrein gewonnen werden konnte. Dieser Komplex war mit der bei der Dehydrierung isolierten Verbindung identisch.

Röntgenstrukturuntersuchungen von 144 waren nicht möglich, da die Verbindung unter den entsprechenden Bedingungen nicht stabil war. Es muß jedoch angenommen werden, daß das Quecksilberatom ähnlich wie in 141 über die Polyethersauerstoff-

86) T.J.Logan, J.Org.Chem. 28, 1129 (1963)

atome im Innern des Kronenethers koordinativ gebunden ist, und daß die Trichlormethylgruppe, ebenso wie der Chlorsubstituent , aus dem relativ eben angeordneten Kronenether herausragt.

Aus dem Vergleich der spektralen Daten [88] von 141 mit denen von KSCN-18-Krone-6 [84/87] hatte Wulfsberg gefolgert, daß in 141 wie in der Kaliumthiocyanatverbindung jedes Polyethersauerstoffatom mit Quecksilber koordiniert ist; Quecksilber hat dabei die Koordinationszahl 8.



146

Deshalb wurde die Koordinationsstruktur 146 für $HgCl_2$-18-krone-6 vorgeschlagen [89].

Versuche, auch die Verbindung Cl_3C-Hg-CCl_3 (147) [86] mit 138 zu komplexieren, scheiterten ebenso, wie 144 unter den von Logan [86] beschriebenen Bedingungen erneut zu alkylieren. Offensichtlich ist eine Komplexbildung mit Bis(trichlormethyl)-

---

87) P.Seiler, M.Dobler und J.D.Dunitz, Acta.Cryst. B30, 2744 (1974)

88) G.Wulfsberg, Inorg.Chem. 15, 1791 (1976)

89) G.Wulfsberg und A.Weiss, J.Chem.Soc.Dalton 1977, 1640

quecksilber(II) aufgrund des zu großen Raumbedarfs der zweiten Trichlormethylgruppe nicht mehr möglich.

Tabelle 8: Reaktionsbed.: 1 h Dehydrieren, siedendes H_2O-Bad, N_2-Begasung, Rühren

Hg-Verbindg. Lösungsmittel	Kronen-ether	Oxäq.	einges. 131	ermitt.Menge reduz.Hg-verb. bez. 4 Oxäq.	Ausbeute 132	weitere Ergebnisse
Hg(II)-acetat 1oo ml $CHCl_3$	139	8	o,5 g	14,5 % als Hg(I)-acetat	-	DC: 131,139,Nebenprodkt. 131 2o%,139 quant.zurück
Hg(II)-acetat 3o ml Methanol	14o	8	o,5 g	33% als Hg	-	28% von 14o als Hg(II)di-chlorodicyclohexyl-18-krone-6 zurück
Hg(II)-acetat 3o ml Ethanol 1 ml Methanol	138	8	o,5 g	48 % als Hg(I)-acetat	8o mg	DC: 131,132,144 Nebenprodukte
Hg(II)-acetat 3o ml Ethanol 1 ml Methanol	-	8	o,5 g	47 % als Hg(I)-acetat	-	DC: 131, 132 Nebenprodukte
Hg(II)-acetat 3o ml Methanol	138	8	o,5 g	35 % als Hg(I)-acetat	-	DC: wenig 132,131,144 Nebenprodkte., 192 mg 144 isoliert
Hg(II)-acetat 3o mlMethanol	-	8	o,5 g	56 % als Hg(I)-acetat	einige mg	DC: 131, 132, Nebenprodukte
Hg(II)-acetat 3o ml $CHCl_3$	138	8	o,5 g	28 % als Hg(I)-acetat	1o mg	DC: 131,132,144, Nebenprodukte
141 5o ml $CHCl_3$		8	o,5 g	-	-	keine Umsetzung,131,141 quantitativ zurück

4.8 Diskussion der Eigenschaften verschiedener Komplexbildner

Es konnte gezeigt werden, daß unter Beibehaltung aller sonstigen Reaktionsbedingungen bereits ein Zusatz von Na_2EDTA im Molverhältnis HgO : Na_2EDTA wie 1o : 1 genügt, um die gleichen Ergebnisse zu erzielen, wie bei einem stöchiometrischen Verhältnis 1 : 1. Das heißt, daß sich das eigentlich dehydrierende Agens, der Hg(II)-EDTA-Komplex, laufend während der Dehydrierung nachbilden kann. Allerdings bietet diese Methode wegen der aufwendigeren Bestimmung des entstandenen Quecksilbers sonst keine Vorteile.

Bei den eingesetzten wasserlöslichen Komplexbildnern kam es bei Verwendung von Kaliumtetranitroquecksilber(II)-nitrat bei der Umsetzung des α-Aminoalkohols 131 zu einer glykolanalogen Spaltung.
Alle Komplexbildner mit Ethylendiaminstruktur hatten den Nachteil, daß sie selbst in erheblichem Maße oxidierbar waren, und die Dehydrierung von 131 somit zur Nebenreaktion wurde.
Dipropylentriamin 136 wies diesen Nachteil nicht auf, allerdings lief wohl nur eine Hg(I)-acetat-Dehydrierung von geringem Umfang ab. Der Komplexbildner selbst nahm vermutlich gar nicht an der Reaktion teil.
Gleiches gilt auch für die untersuchten Kronenether. Bei Verwendung von 138 in Methanol war im Vergleich zum entsprechenden Blindversuch ohne Kronenether sogar eine Minderung der Umsatzrate festzustellen.

Bei Einsatz der definierten Quecksilber-Kronenether-Verbindung 141 kam gar keine Umsetzung zustande, und auch mit $Hg(DDTC)_2$ (137) kam es vermutlich aufgrund der großen Komplexbeständigkeit nicht zu einer Dehydrierung des Aminoalkohols 131.
Quecksilber(II)-trifluoracetat schließlich war wegen seiner schlechten Lösungseigenschaften in den üblichen Reaktionsmedien nicht geeignet.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß keiner der geprüften Komplexbildner die günstigen Eigenschaften von Na_2EDTA in der Hg(II)-Dehydrierung erreicht. Auch war es nicht möglich, Komplexbildner zu finden, mit denen eine entsprechende Dehydrierung in lipophilen Lösungsmitteln möglich ist.

5. Zusammenfassung

1) Es wurden tertiäre Amine mit aliphatischer und aromatischer Aminoxidfunktion dargestellt und auf eine Nachbargruppenbeteiligung der Aminoxidfunktion bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung untersucht.

Bei aliphatischen Aminoxiden mit Ethylendiaminstruktur lief die Spaltung im Sinne eines Cope-Abbaus der Dehydrierung den Rang ab, und auch bei den 3-aminoxidmethylsubstituierten N-Methylpiperidinderivaten entstanden unter Dehydrierungsbedingungen nahezu ausschließlich Zersetzungsprodukte.

Die Dehydrierungen der aromatischen Aminoxide mit 2-Picolin- und Chinaldingrundgerüst verlaufen mit großer Wahrscheinlichkeit nicht unter Nachbargruppenbeteiligung der Aminoxidfunktion. Dabei sind bei den cyclischen tertiären Aminen drei Reaktionswege zu diskutieren, die unabhängig nebeneinander ablaufen:

a) Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung kann im ersten Reaktionsschritt zu cyclischen Iminiumverbindungen und über das entsprechende Carbinolamin durch nochmalige Dehydrierung zum Lactam führen.

b) In einem zweiten Reaktionsweg wird das mit der zunächst entstehenden Iminiumverbindung im Gleichgewicht stehende Enamin erneut exocyclisch dehydriert und hydrolytisch zu einem Aldehyd und dem Enamin des ursprünglichen cyclischen

Aminrestes gespalten.
Im Falle von Pyrrolidin als Basenrest wurde überraschenderweise ein Rekombinationsprodukt - nach einer Art Aldiminkondensation - aus dem Enamin und dem Aldehyd isoliert und seine Struktur durch Synthese bewiesen.

c) In einer dritten Variante kann die Dehydrierung sofort zu einer exocyclischen Iminiumverbindung führen, die zu Aldehyd und sekundärem Amin hydrolysiert.

Die Chinaldin-N-oxid-Modellsubstanzen erleiden in Lösung teilweise schon bei Raumtemperatur eine Art Cope-Abbau ohne Bindungsbruch. Das so entstandene "Cope-Umlagerungsprodukt" hydrolysiert anschließend zu Chinolin-2-aldehyd und dem entsprechenden sekundären Amin.

2) Tertiäre Amine mit Carbaminsäureester- oder Harnstofffunktion ergeben bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung folgende Ergebnisse:

N-Piperidinoethylharnstoffderivate reagieren unter Nachbargruppenbeteiligung mit anschließender Entacylierung zu cyclischen Amidinen, in geringem Maße entstanden auch Piperidone unter Regenerierung der Nachbargruppe.

Bei in 3-Stellung mit Harnstoff- oder Carbaminsäureesterfunktionen substituierten N-Methylpiperidinderivaten verläuft die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung nicht unter Nachbargruppenbeteiligung.

Als Zweistufendehydrierungsprodukte konnten Piperidone isoliert werden. Die in 3-Stellung direkt über ein Heteroatom carbonylsubstituierten Derivate ergaben ausschließlich 6-Piperidone. Mit zunehmender Länge der Alkylkette zwischen Ring und Heteroatom entstanden neben 6-Piperidonen in steigendem Maße auch 2-Piperidone.
Nach Einführen eines Alkylrestes zwischen Heteroatom und Ring führten die Dehydrierungen teilweise nur bis zur Iminiumstufe, die bei alkalischer Aufarbeitung mit dem dazu im Gleichgewicht stehenden Enamin zu Dimeren reagierte.

3) Hydrophile und lipophile Komplexbildner wurden auf ihre Wirkung bei der Hg(II)-Dehydrierung untersucht.
Keiner der Komplexbildner konnte die günstigen Eigenschaften von Na_2EDTA erreichen, noch war mit geeigneten Liganden eine entsprechende Dehydrierung in lipophilen Lösungsmitteln durchzuführen.

Als Artefakt konnte bei der Dehydrierung mit dem Kronenether 18-Krone-6 als Komplexbildner erstmals eine Trichlormethyl-quecksilber-chloro-18-krone-6-verbindung isoliert, ihre Struktur aufgeklärt und durch Synthese bestätigt werden.

6. Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einem Linström-Block ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Elementaranalysen: Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Dr.F.Pascher, Bonn und im Institut für Pharm.Chemie der Universität Düsseldorf ausgeführt.

IR-Spektren: Die Aufnahmen erfolgten im Perkin-Elmer-Infrarot-Spektrophotometer 177 mit KBr-Preßlingen, Öle wurden in $CHCl_3$ oder CCl_4 gegen reines Lösungsmittel vermessen; Angabe in cm^{-1}.

^{1}H-NMR-Spektren: Die Aufnahme der Protonenresonanzspektren erfolgte mit dem Variangerät CFT-2o, dem Spektrometer R-24 B der Firma Hitachi-Perkin-Elmer und dem Spektrometer WH 27o der Firma Bruker in den angegebenen Lösungsmitteln. Als innerer Standard diente TMS. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm nach der δ-Skala angegeben.

Massenspektren: Die Messungen erfolgten mit den Varianspektrometern MAT 311A und CH-5/II, sowie dem Massenspektrometer Finnigan 35oo. Die Ionisierungsspannung betrug, wenn nicht anders angegeben, 7o eV.

UV-Spektren: Die Spektren wurden mit dem Zeiss Spektralphotometer DM 4 gegen reines Lösungsmittel aufgenommen; Angabe λ max ($\log\varepsilon$).

Dünnschichtchromatographie: Es wurden DC-Alufolien, Kieselgel 6o F 254 und Aluminiumoxid 6o F 254 neutral (Typ E) der Firma Merck verwendet. Die Laufstrecke betrug 13 cm, die Kammersättigung erfolgte mit fließmittelgetränktem Filterpapier. Wenn nicht besonders angegeben, wurden Kieselgelfolien verwendet.

Fließmittel: (in ml)

I.	Benzol/$CHCl_3$/Ethanol 96 %/NH_3 konz.	45/45/1o/2
II.	$CHCl_3$/Ethanol 96 %/NH_3 konz.	5o/5o/2
III.	$CHCl_3$/Ethanol 96 %	5o/5o
IV.	Aceton/$CHCl_3$	5o/5o
V.	Aceton/$CHCl_3$	7o/3o

Fließmittel mit Ammoniakzusatz wurden täglich frisch hergestellt.
Rf-Wert-Angaben stellen Mittelwerte dar.

Detektion: Ioddampf, Fluoreszenslöschung unter UV-Licht
Alle Substanzen mit basischem Stickstoff wurden mit Dragendorffs-Reagenz [41] und anschließendem Nachsprühen mit 1o proz. wäßriger Schwefelsäure detektiert.

Für die Aufnahme von Massenspektren danke ich den Direktoren der Institute für Org.Chemie und Anorg.Chemie, Herrn Prof. Dr.L.Birkofer und Herrn Prof.Dr.W.Kuchen, sowie Herrn Dr.H.Keck und Herrn Dr.G.Schmidtberg.

Für Röntgenstrukturuntersuchungen möchte ich mich bei Herrn Prof.Dr.D.Mootz, Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie II, sowie bei Herrn Dr.H.Wunderlich und Frau M.Linden bedanken.

Herrn Prof.Dr.H.Kessler und Herrn Dr.G.Zimmermann, Institut für Org.Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt sei für die Aufnahme und Interpretation von 27o MHz ^1H-NMR-Spektren gedankt.

Weiter danke ich Herrn Dr.J.Kurz, Wuppertal-Elberfeld, für die Aufnahme eines ^{13}C-NMR-Spektrums.

Allen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Institutes für Pharm.Chemie danke ich herzlich für die Anfertigung von Spektren und Analysen.

Allgemeine Vorschriften

Hg(II)-EDTA-Dehydrierungen [74]

8 Oxäq. berechnet an gelbem Hg(II)-oxid wurden zu einer wäßrigen Lösung der äquimolaren Menge an Dinatriumethylendiamintetraacetat gegeben und bis zur Lösung gerührt.

Die Dehydrierung wurde entweder in wäßriger Lösung, oder durch Zusatz der entsprechenden Menge Ethanol in 5o proz. wäßriger Lösung durchgeführt.
Die so hergestellte Lösung wurde unter magnetischem Rühren unter Rückfluß auf dem Wasserbad bis zum Sieden erhitzt und mit N_2 begast. Dann wurde, wenn nicht anders angegeben, 1 g der Ausgangssubstanz zugegeben und 1 h auf siedendem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgeschiedenes elementares Quecksilber und ausgefallenes EDTA abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotavapor weitgehend von Ethanol befreit.

Neutralphasen: Nach Versetzen der wäßrigen Phase mit Weinsäure (pH 4) wurde mit 7 x 2o ml $CHCl_3$ oder CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

Basenphasen: Die wäßrige Phase wurde nach DC-Kontrolle ammoniakalisch gemacht (pH 9-1o) und mit 7 x 2o ml $CHCl_3$ oder CH_2Cl_2 extrahiert und wie oben behandelt.

Gefärbte organische Phasen wurden weitgehend eingeengt, in einer Säule über etwa 6-7 g neutrales Aluminiumoxid filtriert und mit 15o - 2oo ml $CHCl_3$ oder CH_2Cl_2 eluiert.

Die Bestimmung des abgeschiedenen Quecksilbers erfolgte nach Lösen der anhaftenden freien EDTA mit 3 N-NaOH durch rhodanometrische Titration [76]. Zur Berechnung wurden stets 4 Oxäq. gleich 1oo % gesetzt.

Hg(II)-acetat-Dehydrierung [9o]

4,7 bzw. 1o Oxäq. berechnet an Hg(II)-acetat wurden in 5 proz. wäßriger Essigsäurelösung auf siedendem Wasserbad unter Rückfluß in Lösung gebracht.
Nach Zusatz der zu dehydrierenden Substanz wurde unter N_2-Begasung und magnetischem Rühren auf siedendem Wasserbad die jeweils in der Versuchsbeschreibung angegebene Zeit erhitzt. Nach Beendigung der Dehydrierung und Abkühlen des Ansatzes wurde das ausgefallene Hg(I)-acetat über eine G4-Glasfritte quantitativ abfiltriert, zweimal mit 5 proz. Essigsäure und trockenem Aceton gewaschen, bei 6o °C im Trockenschrank getrocknet und gewogen.
Zur Berechnung wurden 2 Oxäq. gleich 1oo % gesetzt.

Prinzipiell wurden nach jedem Arbeitsschritt DC-Kontrollen durchgeführt !

1-(2-Piperidinoethyl)-piperidin-1-oxid (1)

2o,o g frisch destilliertes 1,2-Dipiperidinoethan wurden in 4o ml 96 proz. Ethanol mit 11,6 g 3o proz. H_2O_2 unter Eiskühlung versetzt und 2o h bei Raumtemperatur stehenlassen. Die nach Abdestillieren des Ethanols verbleibende zähe farblose Masse kristallisierte in weißen Nadeln. Die Kristallmasse wurde in Wasser aufgenommen, mit 5 x 2o ml Ether extrahiert, um Ausgangssubstanz abzutrennen. Die verbleibende Wasserphase wurde dann mit 5 x 2o ml $CHCl_3$ extrahiert.
Der Rückstand der vereinigten getrockneten $CHCl_3$-Phasen wurde mit 8o ml 2 N-NaOH versetzt und 48 h stehengelassen Die alkalische Lösung wurde mit 5 x 15 ml CH_2Cl_2 extrahiert und anschließend perforiert. Aus dem Rückstand des CH_2Cl_2-Auszuges wurde ein Dihydrochlorid hergestellt, da die kristallisierende freie Base sehr hygroskopisch war.

9o) N.J.Leonard und S.P.Hauck, J.Am.Chem.Soc. 79, 5279 (1957)

Dihydrochlorid:

Schmp: 249 - 25o °C (Zers.). (Methanol/Ether) weiße Nadeln
Ausbeute: 12,2 g (42 % d.Th.)
Rf: o,14 (Fließm.I)
IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 298o, 293o, 286o, 261o, 246o, 165o, 148o, 144o, 1395, 138o, 137o, 1335, 1325, 1315, 1275, 119o, 115o, 1135, 1o7o, 1o35, 1o2o, 965, 955, 9o5, 89o, 855, 815, 765.

^{1}H-NMR-Spektrum: (CD_3OD) δ/ppm = 4,57 - 4,o8 (m, 3H, $(-C\underline{H}-)_3-\overset{+}{N}\rightarrow OH$), 4,o8 - 3,6o (m, 6H, $(-C\underline{H}_2)_3-\overset{+}{N}H$), 3,6o - 3,37 (m, 3H, $(-C\underline{H}-)_3-\overset{+}{N}\rightarrow OH$), 2,5o - 1,38 (m, 12 H, $-CH_2-(-C\underline{H}_2-)-CH_2$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int.,%) isotopenkorrigiert = 196 (1,2 ; M-16), 195 (1; M-17), 194 (7), 99 (8), 98 (1oo), 96 (1o), 55 (7), 42 (7), 41 (1o), 38 (7), 36 (19).

$C_{12}H_{26}N_2O]^{2+}$ 2 $Cl^{\ominus}$ (285,3) Ber. C 5o,53 H 9,18 N 9,82
Gef. C 5o,81 H 9,2o N 9,82

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 1

3,o6 g HgO und 5,26 g Na_2EDTA, 1,o g Dihydrochlorid von 1 in 3o ml Wasser mit $NaHCO_3$ Base freigesetzt (pH 8), Zusatz von 3o ml 96 proz. Ethanol; Hg-abscheidung setzte sofort ein, nach 3o Min. schwarzverfärbter Ansatz, während der Dehydrierung stark positive Reaktion auf Acetaldehyd mit Simon-Awe-Reagenz [14].
abgeschiedene Hg-Menge: 126 %

Nach Abdestillieren des Ethanols, Extraktion der Wasserphase mit $CHCl_3$. Aus dem Rückstand der Chloroformphase konnte nur braune zähe Masse gewonnen werden. DC war keine Ausgangssubstanz mehr nachzuweisen. Mit TTC-Reagenz [15] keine positive Reaktion auf 1-Hydroxypiperidin.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung bei tieferen Temperaturen

Raumtemperatur: keine Reaktion
4o °: gräulicher Schimmer von Hg
63 - 65 °: nach 3o Min. 51 % Hg, sonst keine Vorteile zur Dehydrierung bei siedendem Wasserbad

Wärmebelastung von 1

Beim Erwärmen der in Methanol gelösten freien Base 1 verfärbte sich die Lösung braun.
Die Lösung ergab mit Simon-Awe-Reagenz [14] und mit Nitroprussidnatrium-Lösung allein eine positive Reaktion auf Acetaldehyd.

1-Methyl-3-pyrrolidinomethyl-piperidin (4)

1o,o g 3-Chlormethyl-1-methylpiperidin-hydrochlorid (3-HCl) wurden in 1oo ml frisch destilliertem Pyrrolidin gelöst (Eiskühlung). Nach 7 h Kochen am Rückfluß und Abdestillieren des Pyrrolidins am Rotationsverdampfer, wurde der Rückstand in 7o ml H_2O aufgenommen und mit CH_2Cl_2 vollständig perforiert. Der Rückstand der CH_2Cl_2-Phase wurde einer Kugelrohrdestillation unterworfen.

$Sdp_{o,3}$: 59 ° ≙ Lit. [17], farbloses Öl
n_D^{2o} = 1,4761

Ausbeute: 6,6 g (84 % d.Th.)

Diperchlorat:

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 343o, 31oo, 294o, 267o, 235o, 145o, 114o, 1o95, 64o, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 9,38 - 8,95 (breites s, 2 H, $\overset{+}{N}H$, austauschbar), 3,8o - 2,57 (m, 8 H, $-(-C\underline{H}_2)_2-\overset{+}{N}-C\underline{H}_2-$, Pyrrolidinring; H_{eq} an C-2 und C-6 Piperidinring), 2,79 (s, 3 H, $-\overset{+}{N}-C\underline{H}_3$), 2,4o -1,67 (m, 1o H, H_{ax} an C-2, C-6,

2 H C-5, 1 H C-3 Piperidinring; -CH-($C\underline{H}_2$)$_2$-CH- Pyrrolidinring), 1,67 - 1,o7 (m, 1 H, H_{ax} an C-4 Piperidinring).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 182 (9; M^+), 112 (13), 111 (75), 11o (26), 98 (1o), 97 (13), 96 (75), 85 (1o), 84 (1oo), 83 (12), 82 (16), 7o (13), 58 (17), 55 (16), 44 (16), 43 (13), 42 (59), 41 (31), 39 (8).

$C_{11}H_{24}N_2$]$^{2+}$ 2 $ClO_4^{\ominus}$ (383,2) Ber. C 34,48 H 6,31 N 7,31
Gef. C 34,47 H 6,26 N 7,1o

Schmp: 156 - 157 ^{o} (Methanol/Ether) weiße Nadeln

Versuch der N-Oxidation von 4

a) mit H_2O_2:

4,o g 4 in 2o ml 96 proz. Ethanol gelöst wurden mit 2,5 g 3o proz. wäßriger H_2O_2 24 h stehenlassen.
DC: neben nicht umgesetztem 4, das sich durch Schütteln mit Ether abtrennen ließ, waren mindestens 3 weitere Oxidationsprodukte entstanden. Trennung über 4o cm Säule, Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe 1 und Fließmittel I nicht möglich.

b) mit m-Chlorperbenzoesäure [19]

1,5 g 4 in 2o ml $CHCl_3$ gelöst wurden mit 2,o g m-Chlorperbenzoesäure versetzt und 2o h stehenlassen. Ergebnis: wie a)

Darstellung
1-(1-Methyl-3-piperidylmethyl)-piperidin-1-oxid (8)

5,o g 3-HCl, 2,73 g 1-Hydroxypiperidin und 2,o g KI wurden in 5o ml H_2O gelöst und 18 h am Rückfluß gekocht, dabei verfärbte sich der Ansatz dunkelbraun. Nachdem der Ansatz mit NH_3 auf etwa pH 8 gebracht worden war, wurde mit 6 x 2o ml Ether geschüttelt = Etherphase I
bei pH 1o: mit 6 x 2o ml Ether geschüttelt = Etherphase II

pH 1o: restliche Wasserphase 1o h mit $CHCl_3$ perforiert
= Chloroformphase.

Aufarbeitung:

Aus dem Rückstand der getrockneten $CHCl_3$-Phase konnte 1-(1-Methyl-3-piperidylmethyl)-piperidin-1-oxid (8) als Dipikrat gewonnen werden.

8-Dipikrat:

Schmp: 179 - 18o °, Klarschmp. (Aceton/Ether)
Ausbeute: 5,15 g (28,5 % d.Th.)
Rf:Fließm.I o,52 Aluox.; o,o Kieselgel

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 344o, 31oo, 3ooo, 295o, 287o, 272o, 256o, 163o, 1615, 1565, 155o, 1495, 1435, 1365, 134o, 132o, 13oo, 127o, 1165, 111o, 1o8o, 1o3o, 1oo5, 965, 94o, 925, 91o, 87o, 84o, 79o, 745, 71o.

^{1}H-NMR-Spektrum:(DMSO-d_6) δ/ppm = 12,o - 11.o (breites s, 2 H, $\overset{+}{N}H$. $\overset{+}{N}$-OH, austauschbar), 8,61 (s, 4 H, arom. H Pikrs.), 3,62 - 3,o1 (m, 8 H, $-C\underline{H}_2-\overset{+}{N}H-C\underline{H}_2-$), 2,83 (s, 3 H, $\overset{+}{N}-C\underline{H}_3$), 1.87 - 1,32 (m, 13 H, $-CH-(-C\underline{H}_2-)-CH-$).

$C_{12}H_{26}N_2O\ ]^{2+}\ \ 2\ C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (67o,4) Ber: C 43,oo H 4,51 N 16,48
Gef: C 43,o2 H 4,49 N 16,56

freie Base: $C_{12}H_{24}N_2O$ (212,3) kristallin, jedoch sehr hygroskopisch

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 3,38 - 2,9o (m, 6 H, $-(C\underline{H}_2)_3-N\rightarrow O$), 2,9 - 2,37 (m, 4 H, $-(C\underline{H}_2)_2-N-CH_3$), 2,25 (s, 3 H, $-\overset{+}{N}-C\underline{H}_3$), 2,37 - o,83 (m, 11 H, $-CH-(-C\underline{H}_2-)-CH-$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 196 (2,5; M-16), 195 (4; M-17), 194 (12), 112 (12), 111 (47), 11o (23), 98 (1oo), 97 (15), 96 (79), 84 (12), 82 (13), 7o (1o), 58 (16), 57 (11), 55 (12), 44 (2o), 43 (13), 42 (3o), 41 (28).

Etherphase I: Aus dem Rückstand der getrockneten Etherphase I konnte nicht umgesetzte Ausgangssubstanz 3 nach Überführung in ein Monopikrat isoliert werden.

3-Monopikrat:

Schmp: 126 - 128 °, (Aceton/Ether) gelbe Nadeln
Ausbeute: 3,95 g (39 % d.Th.)
Rf: Fließm.I: o,88 Aluox., o,63 Kieselgel

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 31oo, 3o8o, 3ooo, 296o, 287o, 271o, 258o, 254o, 169o, 1615, 1565, 1555, 152o, 1485, 147o, 1455, 1435, 137o, 135o, 1335, 132o, 128o, 1245, 1165, 1155, 112o, 1o8o, 1o45, 1o3o, 99o, 955, 945, 93o, 91o, 88o, 865, 84o, 82o, 79o, 745, 71o, 675.

$C_7H_{15}ClN\ ]^+\ \ C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (376,8) Ber: C 41,45 H 4,55 N 14,87
Gef: C 41,1o H 4,57 N 14,69

Etherphase II: Aus dem Rückstand der getrockneten Etherphase II konnte 1-Methyl-3-piperidinomethyl-piperidin (9) nach Überführung in ein Dipikrat,das mit einem Mol Aceton kristallisierte, isoliert werden.

9-Dipikrat x 1 Mol Aceton:

Schmp: 112 - 113 ° (Aceton/Ether)
Ausbeute: o,44 g (2,5 % d.Th.)

IR-Spektrum: (KBr) ν/ cm^{-1} = 34oo, 31oo. 3oo5, 296o, 286o, 27oo, 254o, 163o, 161o, 1555, 1515, 149o, 147o, 143o, 1365, 1335, 132o, 127o, 1165, 1o75, 1o45, 1o3o, 995, 96o, 94o, 91o, 875, 86o, 84o, 82o, 785, 745, 71o.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 9,38 - 8,58 (breites s, 2 H, $\overset{+}{N}H$, austauschbar), 8,64 (s, 4 H, arom. H Pikrs.), 3,53-2,56 (m, 1o H, $-C\underline{H}_2-\overset{+}{N}H-C\underline{H}_2-$), 2,83 (s, 3 H, $\overset{+}{N}-C\underline{H}_3$), 2,o9 (s, 6 H, $C\underline{H}_3-CO-C\underline{H}_3$), 2,o6 - 1,25 (m, 11 H, $-CH-(-C\underline{H}_2-)-CH-$).

Nach Überführen in ein Diperchlorat identisch mit 9-Diperchlorat aus Triphenylphosphin -Ansatz.

$C_{12}H_{26}N_2 \times C_3H_6O \,]^{2+}\ 2\ C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (712,6)

Ber: C 45,51 H 5,09 N 15,72
Gef: C 45,50 H 5,23 N 15,70

Umsetzen von 8 mit Triphenylphosphin [21]

Aus 2,0 g Pikrat von 8 wurde die Base freigesetzt. 0,3 g öliges 8 und 0,6 g Triphenylphosphin wurden in 10 ml siedendem Eisessig 5 Min. gekocht. DC: quantitative Desoxygenierung zu 9. Durch Zusatz von $HgCl_2$ wurde nicht umgesetztes Triphenylphosphin nach Verdünnen mit H_2O gefällt. Extraktion von 9 mit Ether, aus dem Rückstand der etherischen Phase wurde 9 als Perchlorat gewonnen.

9-Diperchlorat:

Schmp: 167 - 168 °C (Methanol/Ether) gelbl.-weiße Nadeln
Ausbeute: 0,11 g (20 % d.Th.)
Rf: Fließm. I: 0,88 Aluox., 0,45 Kieselgel

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3130, 2950, 2870, 2800, 2100, 1480, 1470, 1460, 1435, 1425, 1400, 1370, 1355, 1335, 1320, 1290, 1250, 1130, 1100, 995, 955, 950, 940, 930, 900, 875, 860, 790, 770, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 9,14 - 8,14 (breites s, 2 H, $\overset{+}{N}H$ austauschbar), 3,51 - 2,63 (m, 10 H, $-C\underline{H}_2-\overset{+}{N}H-C\underline{H}_2-$), 2,76 (s, 3 H, $\overset{+}{N}-C\underline{H}_3$), 2,24 - 1,22 (m, 11 H, $-CH-(-C\underline{H}_2)-CH-$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 196 (3,5; M^+), 112 (10), 111 (72), 110 (38), 105 (4), 99 (8), 98 (70), 97 (15), 96 (70), 85 (48), 84 (95), 83 (16), 82 (28), 70 (40), 69 (7), 68 (18), 67 (11), 58 (14), 57 (57), 56 (53), 55 (43), 44 (57), 43 (48), 42 (100).

$C_{12}H_{26}N_2$]$^{2+}$ 2 $ClO_4^{\ominus}$ (397,3) Ber: C 36,28 H 6,6o N 7,o5
Gef: C 36,o3 H 6,67 N 6,78

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 8

1,o g 8 , 4,o8 g HgO, 7,o1 g Na_2EDTA, 3o ml H_2O
DC: nach 1 h Dehydrierung kein 8 mehr vorhanden, zwei Flecke
Rf Fließm. I : o,28 und o,4 (schwach) Aluox.
Hg: 111 %

Aufarbeitung wie unter "Basenphase" beschrieben, Extraktion mit $CHCl_3$, aus Rückstand der $CHCl_3$-Phase konnten 45 mg (2 % d.Th.) eines Pikrats angefertigt werden, Schmp: 147 -149 °.

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 163o Hinweis auf C=O-Gruppe, vermutlich handelt es sich um ein Gemsich aus 2- und 6-Piperidon 1o bzw. 11 der Elementarzusammensetzung $C_{12}H_{23}N_2O_2$]$^+$ $C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (455,4). Dafür spricht auch die Analyse:
Ber: C 47,5 H 5,53 N 15,4
Gef: C 47,6 H 5,63 N 15,o

Monopikrat:
Massenspektrum: m/e= 23o (4; Pikrs.), 229 (39; Pikrs.), 21o (4; M-16), 2o9 (1,5; M-17), 2o8 (1o), 98 (1oo), 96 (5o), 91 (19), 85 (1o), 84 (23), 7o (9), 68 (9), 62 (27), 57 (1o), 56 (12), 55 (12), 53 (12), 5o (1o), 44 (21), 42 (22), 41 (17).

Obwohl das Produkt mit dem Rf o,28 stark überwog, ließ sich auch durch das ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6) keine Zuordnung treffen.

2-Chlormethylpyridin-1-oxid (12)

Darstellung von 12-Hydrochlorid erfolgte ausgehend von 3o,o g 2-Pyridylcarbinol-N-Oxid nach Vorschrift [22].

12-Hydrochlorid:

Schmp: 1o8 - 1o9 ° (Ethanol/Ethylacetat) weiße Nadeln
Lit. [22]: 1o9 - 111 °

Ausbeute: 34,5 g (8o % d.Th.) Lit. [22] 7o %
Rf: Fließm.I o,49

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 342o, 3o6o, 3o1o, 296o, 244o, 16oo, 155o, 1535, 15oo, 148o, 1455, 144o, 1415, 13o5, 128o, 125o, 119o, 1155, 1o95, 1o5o, 1o1o, 96o, 88o, 845, 79o, 75o, 685.

$C_6H_7ClNO^{\oplus}$ $Cl^{\ominus}$ (18o,o) Ber: C 4o,o3 H 3,92 N 7,78
Gef: C 39,9o H 3,89 N 7,5o

2-(N,N-Dimethylaminomethyl)-pyridin-1-oxid (13)

5,o g 12-HCl wurden unter Eiskühlung in 4o ml 4o proz. wäßrige Dimethylaminlösung gelöst und 8 h bei Raumtemperatur stehengelassen; der Ansatz wurde in 2o ml H_2O aufgenommen und mit NaOH auf pH 9 - 1o gebracht. Anschließend wurde 12 h mit CH_2Cl_2 perforiert. Aus dem öligen Rückstand der CH_2Cl_2-Phase wurde ein Pikrat hergestellt.

13-Monopikrat:

Schmp: 155 - 156 °C (Aceton/Ether) gelbe Nadeln, Lit. [23]: 156 °C
Ausbeute: 8,6 g (81 % d.Th.) Lit. [23] : 72 %
Rf: Fließm. I o,29

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 346o, 312o, 3o6o, 3o4o, 3o1o, 284o, 163o, 161o, 156o, 149o, 147o, 144o, 14oo, 136o, 1335, 13oo, 129o, 126o, 1215, 1165, 1155, 1145, 11oo, 1o75, 1o5o, 1o15, 96o, 945, 92o, 91o, 89o, 87o, 845, 82o, 79o, 78o, 745, 715, 71o.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 1o,oo - 9,13 (breites s, 1 H, $\overset{+}{N}H$ austauschbar), 8,58 (s, 2 H, arom. H Pikrs.), 8,56 - 8,33 (m, 1 H , C-6 Pyrdinring), 7,89 - 7,33 (m, 3 H, C-3, C-4, C-5 Pyridinring), 4,5o (s, 2 H, $=CH-C\underline{H}_2-\overset{+}{N}H-$), 2,77 (s, 6 H, $C\underline{H}_3-\overset{+}{N}H-C\underline{H}_3$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 23o (11; Pikrs.), 229 (1oo; Pikrs.), 197 (1o; Pikrs.), 152 (4; M^+), 136 (16; M-16), 135 (1oo; M-17), 119 (22), 1o6 (3o), 95 (11), 94 (1oo), 93 (32), 92 (9o), 91 (47), 9o (12), 8o (2o), 79 (16), 78 (34), 77 (16), 66 (12), 65 (32), 64 (14), 63 (34), 62 (51), 61 (24), 59 (18), 53 (34), 52 (2o), 51 (34), 5o (34), 42 (56), 39 (32).

$C_8H_{13}N_2O\ I^+\ \ C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (381,3) Ber: C 44,1o H 3,97 N 18,36
Gef: C 44,12 H 4,o5 N 18,3o

2-(N-Methylaminomethyl)-pyridin-1-oxid (17)

Zu 1oo ml 35 proz. wäßr. Methylaminlösung wurden unter Rühren und Kühlen 2,o g 12-HCl in 5o ml H_2O zugetropft; anschließend wurde Methylamin weitgehend am Rotavapor abdestilliert, der ölige Rückstand in 2o ml H_2O aufgenommen (pH 7-8), mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit $CHCl_3$ 17 h perforiert. DC: kein disubstituiertes Produkt 13 gebildet. Aus dem Rückstand der $CHCl_3$-Phase wurde ein Monopikrat angefertigt.

17-Monopikrat:

Schmp: 168 - 169 °C (Grünfärbung) (Aceton/Ether)
Ausbeute: 2,96 g (91 % d.Th.)
Rf: Fließm. I o,1

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3o8o, 3o6o, 295o, 282o, 276o, 258o, 164o, 161o, 157o, 155o, 153o, 149o, 1465, 145o, 143o, 139o, 1365, 132o, 128o, 127o, 1235, 117o, 116o, 1145, 113o, 1o95, 1o75, 1o5o, 99o, 975, 955, 935, 92o, 89o, 855, 84o, 82o, 785, 775, 745, 72o, 71o.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 9,11 - 8,64 (s, 1 H, $\overset{+}{N}H$ austauschbar), 8,59 (s, 2 H, arom. H Pikrs.), 8,55 - 8,39 (m, 1 H, C-6 Pyridinring), 7,78 - 7,38 (m, 3 H, C-3, C-4, C-5 Pyridinring), 4,34 (s, 2 H, $=C-C\underline{H}_2-\overset{+}{N}H-$), 3,39 (breites s, 1 H, $CH_3-\overset{+}{N}H-\underline{H}$ austauschbar), 2,61 (s, 3 H, $\overset{+}{N}H-C\underline{H}_3$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 23o (6; Pikrs.), 229 (72; Pikrs.), 122 (1o), 121 (1oo; M-17), 119 (9), 94 (45), 93 (22), 92 (35), 91 (27), 8o (3o), 79 (16), 78 (3o), 65 (15), 63 (17), 62 (42), 61 (14), 53 (2o), 52 (12), 51 (2o), 5o (2o), 45 (12), 43 (14), 39 (22), 3o (58).

$C_7H_{11}N_2O^{1+}$ $C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (367,3) Ber: C 42,52 H 3,57 N 19,o7
Gef: C 42,83 H 3,72 N 19,o3

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 13

1,o g freie Base 13, 5,72 g HgO, 9,83 g Na_2EDTA, 8o ml 5o proz. Ethanol
DC: 13, 17, 16
Hg: 42 %

Aufarbeitung: Neutralphase: Rückstand des $CHCl_3$-Extraktes: Perchlorat angefertigt, 22,5 mg 2-(N-Formyl-N-methylamino-methyl)-pyridin-1-oxid (16)-Perchlorat
nicht dc einheitlich, sondern mit 17 verunreinigt.
Ausbeute: 1,3 % d.Th., es schmolz bei 127 - 128 °C unter Gasentwicklung

Massenspektrum: m/e (rel.Int/%)= 166 (o,5;M^+), 149 (1;M-17)

IR-Spektrum: Carbonylbande bei $\tilde{\nu}$ = 167o cm^{-1}

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 9,42 - 8,7o (breites s, 1 H, $\overset{+}{N}$-O$\underline{H}$ austauschbar), 8,56 - 8,34 (m, 1 H, C-6 Pyridinring), 8,25 und 8,21 (je 1 s, ≙1 H, $\underline{H}$-CO-, Int: 3 : 4), 7,7o - 7,27 (m, 3 H, C-3, C-4. C-5 Pyridinring), 4,64 und 4,57 (je 1 s, ≙2 H, =CH-C$\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}$H-, Int: 9 : 7), 3,o3 und 2,5o (je 1 s, ≙3 H, $\overset{+}{N}$H-C$\underline{H}_3$, Int: 49 : 51).

Die restliche Wasserphase nach Abtrennen der Neutralphase wurde ammoniakalisch gemacht, mit 5 x 2o ml $CHCl_3$ extrahiert. Aus dem Rückstand des Chloroformextraktes wurde ein Monopikrat angefertigt. Es handelte sich um nicht umgesetzte

Ausgangssubstanz 13.
Ausbeute: 1,o9 g (44 % d.Th.)

Nach Abtrennen der 1. Basenphase wurde die Restwasserphase mit KOH gesättigt und mit $CHCl_3$ perforiert, aus dem Rückstand der $CHCl_3$-Phase wurde ein Monopikrat angefertigt. Es handelte sich um das 17-Monopikrat und war mit der synthetisierten Substanz 17 identisch.
Ausbeute: o,137 g (6% d.Th.)

Formylierung von 17 zu
2-(N-Formyl-N-methylaminomethyl)-pyridin-1-oxid (16) mit gemischtem Anhydrid aus Ameisensäure-Essigsäure nach Vorschrift [24]

1o ml destillierte Ameisensäure und 18 ml Acetanhydrid wurden bei 5o °C 2 h am Rückfluß erhitzt.

o,5 g des gemischten Anhydrids und o,5 g ölige Base 17 wurden zusammengegeben und 1 Tag stehengelassen (pH 4).
DC: nahezu quantitativ 16 entstanden
Nach Zusatz von 2o ml H_2O (pH 3-4) wurde mit 7 x 2o ml $CHCl_3$ extrahiert. Aus dem Rückstand der $CHCl_3$-Auszüge konnten 5o mg nach Umsetzen als Pikrat isoliert werden. Es handelte sich um
2,2'- (2-Methyl-2-azatrimethylen)-bis(pyridin-1-oxid) (18)

18-Monopikrat:

Schmp: 182 - 183 °C (Aceton/Ether)
Ausbeute: 1,3% d.Th.

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 312o, 31oo, 3o4o, 3ooo, 294o, 285o, 282o, 164o, 161o, 1565, 151o, 149o, 148o, 145o, 1435, 141o, 1385, 1365, 133o, 131o, 129o, 127o, 125o, 123o, 121o, 116o, 115o, 11o5, 1o75, 1o5o, 98o, 96o, 94o, 925, 9o5, 89o, 88o, 875, 86o, 85o, 8o5, 785, 77o, 745, 715, 71o.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 8,59 (s, 2 H, arom. H, Pikrs.), 8,42 - 8,33 (m, 2 H, =C<u>H</u>-N→O), 7,77 - 7,37 (m, 6 H, arom. H C-3 - C-5 Pyridinringe), 7,48 - 5,95 (breites s, $\overset{+}{N}$H austauschbar), 4,64 (s, 4 H, =CH-C<u>H</u>$_2$-$\overset{+}{N}$H-CH$_3$), 2,82 (s, 3 H, $\overset{+}{N}$-C<u>H</u>$_3$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 23o (7; Pikrs.), 229 (81; Pikrs.), 228 (57; M-17), 212 (38), 198 (11), 171 (12), 137 (12), 134 (1o), 133 (96), 121 (4o), 12o (15), 119 (48), 1o9 (12), 1o8 (96), 94 (13), 93 (37), 92 (1oo), 91 (32), 8o (2o), 79 (21), 78 (69), 65 (4o), 63 (2o), 62 (33), 53 (25), 52 (19), 51 (23), 5o (2o), 42 (16), 39 (15), 5o (66).

$C_{13}H_{16}N_3O_2$]$^+$ $C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (474,4) Ber: C 48,11 H 3,82 N 17,72
Gef: C 47,73 H 3,87 N 17,61

weitere Aufarbeitung von 16:
Die verbliebene Wasserphase nach Extraktion von 18 wurde mit Ammoniumsulfat gesättigt (pH 4) und mit 7 x 2o ml $CHCl_3$ extrahiert. Aus dem öligen Rückstand der $CHCl_3$-Phase, er enthielt 16, wurde mit Tetrachlorogoldsäure das 16-Aurat hergestellt.

16-Aurat:

Schmp: 151 - 152 °C (Gasentwicklung)
Ausbeute: o,36 g (2o % d.Th.)
Rf: Fließm. I o,14

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 312o, 3o8o, 299o, 297o, 1625, 156o, 149o, 1445, 142o, 1415, 1385, 136o, 13oo, 129o, 1245, 122o, 118o, 11o5, 1o2o, 98o, 955, 87o, 83o, 78o, 74o, 68o.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 11,39 (s, $\overset{+}{N}$-O<u>H</u> austauschbar), 8,53 - 8,31 (m, 1 H, C-6 Pyridinring), 8,47 und 8,44 (je 1 s , ≙1 H, <u>H</u>-CO-, Int: 11 : 12), 7,7o - 7,31 (m, 3 H, C-3, C-4, C-5 Pyridinring), 4,65 und 4,59 (je 1 s, ≙ 2 H, =CH-C<u>H</u>$_2$-N-, Int: 54 : 41), 3,o3 und 2,73 (je 1 s, ≙ 3 H, -N-C<u>H</u>$_3$, Int: 119 : 121).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) isotopenkorrigiert = 295 (1), 26o (2), 232 (2), 197 (2), 166 (16; M^+), 15o (4; M-16), 149 (21; M-17), 135 (8), 121 (66), 119 (31), 1o9 (86), 94 (51), 93 (1oo), 92 (86), 8o (21), 79 (19), 78 (58), 65 (2o), 53 (13), 52 (17), 51 (21), 44 (44), 42 (19), 36 (19o).

$C_8H_{11}N_2O_5$ $]^+$ $AuCl_4^{\ominus}$ (5o6,o) Ber: C 18,99 H 2,19 N 5,54
Gef: C 19,45 H 2,23 N 5,73

2-Piperidinomethylpyridin-1-oxid (21)

5,o g 12-HCl wurden portionsweise unter Eiskühlung zu 4o ml frisch destilliertem Piperidin gegeben. Es bildete sich ein dicker weißer Nd.. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde überschüssiges Piperidin am Rotavapor abdestilliert. Der Rückstand wurde in 5o ml H_2O aufgenommen, mit NaCl gesättigt und 12 h mit CH_2Cl_2 perforiert. Der Rückstand der CH_2Cl_2-Phase wurde über neutrales Al_2O_3 filtriert, mit 5oo ml CH_2Cl_2 eluiert, anschließend das Lösungsmittel abdestilliert und 21 zur Kristallisation gebracht.

Schmp: 91 -92 °C (Methanol/Ether), weiße Rhomben, Lit. [29] 92-93 °C
Ausbeute: 3,9 g (68% d.Th.)
Rf: Fließm. I o,55

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 31oo, 3o8o, 3o7o, 3o25, 293o, 292o, 291o, 284o, 278o, 275o, 161o, 158o, 1565, 155o, 1525, 1485, 1465, 144o, 142o, 1295, 128o, 124o, 12o5, 1195, 118o, 96o, 865, 85o, 79o, 77o, 7oo.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 8,28 - 8,18 (m, 1 H, C-6 Pyridinring), 7,68 - 7,55 (m, 1 H C-4 Pyridinring), 7,36 - 7,12 (m, 2 H, C-3, C-5 Pyridinring), 3,77 (s, 2 H, =CH-C$\underline{H}_2$-N-), 2,59 - 2,46 (m, 4 H, -C$\underline{H}_2$-N -C$\underline{H}_2$-), 1,77 - 1,42 (m, 6 H, -CH_2-(-C$\underline{H}_2$)$_3$-CH_2-).

$C_{11}H_{16}N_2O$ (192,3) Ber: C 68,72 H 8,39 N 14,57
Gef: C 68,91 H 8,43 N 14,33

21-Monoperchlorat:

Schmp: 196 - 197 °C (Methanol/Ether) weiße Nadeln

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 176 (3;, M-16), 175 (22; M-17), 174 (4), 147 (1o), 146 (1o), 132 (7), 131 (6), 13o (7), 12o (7), 118 (1o), 1o9 (8), 1o7 (15), 1o6 (1o), 98 (1o), 94 (2o), 93 (1oo), 92 (58), 84 (71), 83 (25), 82 (29), 8o (15), 78 (18), 65 (3o), 55 (18), 52 (11), 51 (11), 42 (16).

$C_{11}H_{17}N_2O^+$ $ClO_4^\ominus$ (292,7) Ber: C 45,14 H 5,85 N 9,57
Gef: C 45,2o H 5,86 N 9,49

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 21

1,o g 21, 4,5 g HgO, 7,75 g Na_2EDTA, 4o ml H_2O,
DC: 24, etw. 21, weitere Produkte
Hg: 1o7 % rotverfärbter Ansatz

Aufarbeitung: Neutralphase: Aus dem Rückstand der mit CH_2Cl_2 extrahierten Neutralphase konnte

2-(2-Oxopiperidinomethyl)-pyridin-1-oxid (24)
isoliert werden.

Schmp: 152 - 153 °C (CH_2Cl_2/Ether) weiße, glänzende Plättchen
Ausbeute: o,34 g (29 % d.Th.)
Rf: Fließm. I o,33

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 341o, 31oo, 3o3o, 3o1o, 292o, 286o, 163o, 1485, 146o, 1425, 139o, 1345, 1325, 128o, 1235, 1195, 1175, 1155, 111o, 1o45, 99o, 96o, 95o, 92o, 9oo, 87o, 84o, 78o, 7oo.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 8,23 - 8,13 (m, 1 H, C-6 Pyridinring), 7,28 - 7,o8 (m, 3 H, C-3, C-4, C-5 Pyridinring), 4,72 (s, 2 H, =CH-CH_2-N-), 3,52 - 3,37 (m, 2 H, -CH_2-N-CO-), 2,53 (s, 1 H, H_2O), 2,42 - 2,32 (m, 2 H, N-CO-CH_2-), 1,88 - 1,72 (m, 4 H, -CH-(-CH_2)$_2$-CH -).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 206 (8; M^+), 190 (14), 189 (100; M-17), 160 (20), 147 (32), 135 (14), 132 (8), 109 (45), 106 (9), 93 (32), 92 (65), 79 (10), 78 (20), 65 (20), 55 (22), 39 (17).

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ x 1/2 H_2O (224,3) Ber: C 61,38 H 7,02 N 13,02
Gef: C 61,50 H 7,19 N 13,15

2-(1-Perhydroazepinylmethyl)-pyridin-1-oxid (22)

5,0 g 12-HCl, 20 ml frisch destilliertes Hexamethylenimin wie unter 21 beschrieben umgesetzt. 5 h gerührt. Aus Rückstand der CH_2Cl_2 -Phase nach Perforation ein Pikrat angefertigt.

22-Monopikrat:

Schmp: 156 - 157 °C (Aceton/Ether), gelbe Rhomben
Ausbeute: 11,0 g (90 % d.Th.)

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3100, 3060, 3040, 2990, 2940, 2860, 1630, 1610, 1560, 1485, 1445, 1390, 1365, 1330, 1310, 1290, 1260, 1195, 1180, 1160, 1105, 1075, 1025, 1000, 980, 940, 925, 905, 880, 865, 845, 790, 780, 745, 705.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 10,3 - 9,15 (breites s, 1 H, $\overset{+}{N}H$ austauschbar), 8,57 (s, 2 H, arom. H Pikrs.), 8,57-8,35 (m, 1 H, C-6 Pyridinring), 7,92 - 7,47 (m, 3 H, C-3, C-4 , C-5 Pyridinring), 4,53 (s, 2 H, =CH-CH_2-$\overset{+}{N}H$-), 3,45-3,10 (m, 4 H, -CH_2-$\overset{+}{N}$-CH_2-), 2,22 - 1,45 (m, 8 H, -CH-(CH_2)$_4$-CH-).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 230 (15; Pikrs.), 229 (30; Pikrs.), 199 (12; M-17), 190 (45), 189 (100), 160 (9), 132 (12), 131 (14), 121 (17), 120 (11), 119 (23), 118 (13), 109 (11), 107 (45), 106 (17), 105 (15), 98 (23), 97 (20), 96 (47), 94 (37), 93 (45), 92 (87), 91 (74), 82 (31), 80 (41), 79 (26), 78 (56), 77 (22), 69 (16), 68 (12), 66 (16), 65 (52), 64 (16), 62 (85), 61 (33), 55 (45), 53 (52), 51 (41), 50 (48), 42 (48), 41 (71), 39 (67).

$C_{12}H_{19}N_2O^{1+}$ $C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (438,4) Ber: C 49,32 H 4,83 N 15,97
Gef: C 49,57 H 4,91 N 15,93

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 22

1,o g freie Base 22, 4,2 g HgO, 7,2 g Na_2EDTA, 8o ml 5o proz. Ethanol
DC: kein 22 mehr, 25
Hg: 56 % braunverfärbter Ansatz

Aufarbeitung: Neutralphase: Der Rückstand der mit $CHCl_3$ extrahierten Neutralphase kristallisierte aus (Substanz 25).

2-(2-Oxo-1-perhydroazepinylmethyl)-pyridin-1-oxid (25)

Schmp: 148 - 149 °C (Chloroform/Ether) weiße, glänzende Plättchen
Ausbeute: o,17 g (16 % d.Th.)
Rf: Fließm. I o,25

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 326o, 312o, 3o8o, 3o5o, 3o2o, 296o, 294o, 291o, 287o, 285o, 1635, 1615, 1495, 146o, 145o, 143o, 1395, 137o, 1355, 134o, 1325, 1285, 1265, 1245, 1235, 12o5, 1185, 1145, 11o5, 1o85, 1o65, 1o5o, 1ooo, 98o, 965, 95o, 935, 88o, 865, 86o, 85o, 84o, 815, 78o, 735, 695.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 8,27 - 8,18 (m, 1 H, C-6 Pyridinring), 7,45 - 7,13 (m, 3 H, C-3, C-4, C-5 Pyridinring), 4,8o (s, 2 H , =CH-C$\underline{H}_2$-N-), 3,64 - 3,56 (m, 2 H, -C$\underline{H}_2$-N-CO), 2,66 - 2,17 (m, 2 H, N-CO-C$\underline{H}_2$-), 1,73 ("s", 6 H, -CH-(C$\underline{H}_2$)$_3$-CH-).

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (22o,3) Ber: C 65,43 H 7,32 N 12,72
Gef: C 65,1o H 7,38 N 12,35

2-Morpholinomethylpyridin-1-oxid (23)

5,o g 12-HCl wurden portionsweise zu 2o ml dest. Morpholin gegeben, Bildung von Nd.. Der Ansatz wurde 1 h auf dem Wasserbad bei 6o °C gerührt. Nach Zusatz von 2o ml Wasser wurde am

Rotavapor bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand in 4o ml H_2O aufgenommen, wurde mit CH_2Cl_2 perforiert. Aus dem Rückstand der CH_2Cl_2-Phase wurde zur Reinigung ein Perchlorat angefertigt.

23-Perchlorat:

Schmp: 19o - 191 °C (Zers.) (Ethanol/Ether)
Ausbeute: 8,12 g (91 % d.Th.)
Rf: Fließm. I o,42

$C_{1o}H_{15}N_2O_2^{\oplus}$ $ClO_4^{\ominus}$ (294,7) Ber: C 4o,76 H 5,13 N 9,51
Gef: C 4o,56 H 5,11 N 9,43

Nach Freisetzen aus dem Perchlorat konnte 23 rein erhalten werden.

23:

Schmp: 11o - 111 °C ($CHCl_3$/Ether) weiße Rhomben

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 34oo, 31oo, 3o5o, 298o, 296o, 294o, 29oo, 286o, 28oo, 161o, 149o, 1455, 143o, 1415, 1395, 1365, 1355, 1335, 13oo, 1285, 1275, 125o, 124o, 121o, 119o, 1165, 115o, 111o, 1o95, 1o7o, 1o35, 1oo5, 985, 955, 9o5, 865, 85o, 8o5, 795, 78o, 7o5.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 8,33 - 8,21 (m, 1 H, C-6 Pyridinring), 7,68 - 7,55 (m, 1 H, C-4, Pyridinring), 7,4o-7,o6 (m, 2 H, C-3, C-5 Pyridinring), 3,83 (s, 2 H, =CH-C$\underline{H}_2$-N-), 3,92 - 3,71 (m, 4 H, X-Teil v. AA'XX'-System, -C$\underline{H}_2$-O-C$\underline{H}_2$-), 2,75 - 2,55 (m, 4 H, A-Teil v. AA'XX'-System, -C$\underline{H}_2$-N-C$\underline{H}_2$-).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 178 (12; M-16), 177 (1oo; M-17), 134 (8), 118 (1o), 1o6 (2o), 93 (36), 92 (35), 85 (13), 78 (12), 65 (18), 56 (9), 51 (6), 44 (6), 42 (6), 39 (7).

$C_{1o}H_{14}N_2O_2$ (194,2) Ber: C 61,84 H 7,27 N 14,42
Gef: C 61,67 H 7,25 N 14,45

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 23

o,9 g 23, 4,o1 g HgO, 6,89 g Na_2EDTA, 4o ml H_2O
DC: kein 23 mehr, sonst 3 Flecke (schwach) am Start
Hg: 114 % braunverfärbter Ansatz

Aufarbeitung: Neutralphase: mit CH_2Cl_2 wurde ein roter Farbstoff extrahiert, der beim Filtrieren über neutrales Al_2O_3 hängen blieb. Es konnten auch aus einer Basenphase keine definierten Produkte isoliert werden.

2-Piperidinomethylpyridin (26)

Aus 4 g 2-Picolylchlorid-HCl und 3o ml Piperidin analog 21 hergestellt. Der ölige Rückstand der $CHCl_3$-Phase nach der Perforation wurde einer Kugelrohrdestillation unterzogen.

Sdp_1: 95 °, Lit. [29] Sdp_5: 1oo - 11o °

Ausbeute: 3,8 g (86 % d.Th.)

n_D^{2o} = 1,5259

Rf: Fließm. I o,5

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 176 (o,1; M^+), 119 (2), 98 (6), 94 (8), 93 (1oo), 92 (12), 84 (57), 65 (14), 55 (8), 42 (15), 41 (15), 39 (14).

Aus dem Destillat wurde ein Dipikrat angefertigt.

26 - Dipikrat:

Schmp: 181 - 182 °, Lit. [29] 18o - 182 °

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 34oo, 3o7o, 3o1o, 297o, 294o, 287o, 275o, 267o, 262o, 258o, 2515, 163o, 161o, 1565, 155o, 1535, 1495, 1435, 136o, 132o, 127o, 124o, 1225, 1195, 1165, 113o, 1o8o, 1o45, 1o35, 995, 955, 945, 91o, 845, 82o, 79o, 77o, 765, 71o, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 9,67 - 9,53 (breites s, 1 H, $\overset{+}{N}H$ austauschbar), 8,74 - 8,64 (m, 1 H, C-6 Pyridinring, A-Teil von ABCD-System), 8,6o (s, 2 H, arom. H Pikrs.), 7,93 (dvt, 1 H, C-4 Pyridinring, B-Teil von ABCD-System, ^3J = 1,6 Hz, ^2J = 7,2 Hz), 7,49 ("dvt", 2 H, C-3 und C-4 Pyridinring, ^3J = 1,6 Hz, ^2J = 6,4 Hz), 5,37 - 5,o3 (breites s, 1 H, $-(-CH_2)_3-\overset{+}{N}H$, austauschbar), 4,45 (s, 2 H, $=CH-CH_2-\overset{+}{N}H-$), 3,49 - 3,1o (m, 4 H, $-CH_2-\overset{+}{N}H-CH_2-$), 1,96 - 1,42 (m, 6 H, $-CH-(-CH_2)_3-CH-$).

$C_{11}H_{18}N_2$ $^{2+}$ 2 $C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (634,5) Ber: C 43,54 H 3,5o N 17,66
Gef: C 43,62 H 3,57 N 17,64

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 26

1,o g 26, 4,94 g HgO, 8,59 g Na_2EDTA, 6o ml 5o proz. Ethanol
Hg: 112 % schwarzbraun verfärbter Ansatz

Aufarbeitung: Neutralphase: Aus dem Rückstand der mit $CHCl_3$ extrahierten Neutralphase wurde Lactam 27 als Öl erhalten. Zur Charakterisierung wurde ein Perchlorat angefertigt.

2-(2-Oxopiperidinomethyl)-pyridin (27)

27-Monoperchlorat:

Schmp: 148 - 149 °C (Ethanol/Ether) weiße Nadeln
Rf: Fließm. I o,45
Ausbeute: o,22 g (13 % d.Th.)

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 311o, 3o7o, 3o4o, 296o, 288o, 164o, 16oo, 1595, 1585, 15ßo, 1465, 145o, 1445, 1415, 1355, 1335, 129o, 127o, 126o, 1235, 118o, 117o, 1o9o, 1ooo, 985, 96o, 95o, 92o, 88o, 835, 825, 78o, 77o, 755, 675, 65o, 62o.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 1o,33 - 1o,12 (breites s, 1 H, $\overset{+}{N}H$ austauschbar), 8,83 (dvd, 1 H, C-6 Pyridinring, ^3J = 1,6 Hz, ^2J = 6 Hz), 8,49 (dvt, 1 H, C-4 Pyridinring,

^3J = 1,6 Hz, ^2J = 8 Hz), 7,89 ("t", 2 H C-3 und C-5 Pyridinring, J = 7,2 Hz), 4,77 (s, 2 H, =CH-C<u>H</u>$_2$-N-), 3,48 - 3,34 (m, 2 H, -C<u>H</u>$_2$-N-CO), 2,37 - 2,28 (m, 2 H, N-CO-C<u>H</u>$_2$-), 1,96 - 1,71(m, 4 H, -CH-(-C<u>H</u>$_2$)$_2$-CH-).

<u>Massenspektrum</u>: m/e (rel.Int./%) = 191 (1,4), 190 (7; M^+), 118 (9), 100 (7), 94 (36), 93 (100), 92 (22), 83 (10), 79 (15), 65 (27), 55 (12), 42 (10), 41 (10), 39 (16).

$C_{11}H_{15}N_2O\ I^+\ ClO_4^\ominus$ (290,7) Ber:C 45,45 H 5,20 N 9,64
Gef:C 45,59 H 5,28 N 9,65

<u>2-(Pyrrolidinomethyl)-pyridin-1-oxid</u> (<u>3o</u>)

4,0 g <u>12</u>-HCl in 30 ml $CHCl_3$ gelöst. Dazu wurden unter Rühren und Eiskühlung 6,32 g Pyrrolidin in 10 ml $CHCl_3$ gelöst zugegeben. Danach wurde am Rotavapor überschüssiges Pyrrolidin und $CHCl_3$ abdestilliert, der Rückstand in 30 ml H_2O aufgenommen, ammoniakalisch gemacht und mit 5 x 20 ml $CHCl_3$ extrahiert; der Rückstand des $CHCl_3$-Extraktes wurde in Ethanol aufgenommen und daraus ein Pikrat angefertigt.

<u>3o</u>-Monopikrat:

<u>Schmp</u>: 135 - 136 °C (Aceton/Ether)
<u>Ausbeute</u>: 8,63 g (96 % d.Th.)
<u>Rf</u>: Fließm. I 0,43

<u>IR-Spektrum</u>: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3060, 3040, 2840, 1635, 1610, 1565, 1555, 1495, 1480, 1430, 1405, 1365, 1335, 1315, 1305, 1290, 1270, 1230, 1215, 1165, 1110, 1075, 1055, 1040, 1010, 995, 975, 945, 920, 905, 880, 875, 850, 815, 795, 785, 770, 750, 720, 710.

<u>^{1}H-NMR-Spektrum</u>: (DMSO-d_6) δ/ppm = 10,13 - 9,55 (breites s, 1 H, $\overset{+}{N}$<u>H</u> austauschbar), 8,55 (s, 2 H, arom. H Pikrs.), 8,52 - 8,30 (m, 1 H, C-6 Pyridinring), 7,90 - 7,38 (m, 3 H, C-3, C-4, C-5 Pyridinring), 4,55 (s, 2 H, =CH-C<u>H</u>$_2$-$\overset{+}{N}$H-), 3,55 -

3,07 (m, 4 H, $-C\underline{H}_2-\overset{+}{N}H-C\underline{H}_2-$), 2,17 - 1,80 (m, 4 H, $-CH-(C\underline{H}_2)_2-CH$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 230 (4; Pikrs.), 229 (50; Pikrs.), 162 (11; M-16), 161 (100; M-17), 106 (16), 93 (22), 92 (45), 91 (16), 80 (10), 78 (11), 68 (10), 65 (13), 62 (19), 53 (9), 51 (7), 50 (7), 42 (7), 39 (7).

$C_{10}H_{15}N_2O^{\oplus}$ $C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (407,3) Ber: C 47,18 H 4,21 N 17,19
Gef: C 47,21 H 4,27 N 17,19

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 30

1,0 g freie Base 30, 4,86 g HgO, 8,35 g Na_2EDTA, 80 ml 50 proz. Ethanol,
DC: kein 30, 31 und 40
Hg: 82 - 111 % braunverfärbter Ansatz

Aufarbeitung: Neutralphase: Aus dem Neutralphasen-Rückstand konnte Lactam 31 isoliert werden.

2-(2-Oxopyrrolidinomethyl)-pyridin-1-oxid (31)

Schmp: 121 - 122 °C ($CHCl_3$/Ether) weiße Nadeln
Ausbeute: 0,16 - 0,46 g (15 - 28 % d.Th.)
Rf: Fließm. I 0,29

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3340, 3120, 3100, 3070, 3020, 2990, 2970, 2920, 2900, 2870, 1675, 1610, 1495, 1460, 1430, 1425, 1395, 1345, 1325, 1310, 1290, 1275, 1250, 1230, 1185, 1170, 1150, 1100, 1070, 1050, 1020, 980, 950, 940, 920, 895, 870, 850, 775, 685.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 8,30 - 8,14 (m, 1 H, C-6 Pyridinring), 7,36 - 7,14 (m, 3 H, C-3, C-4, C-5 Pyridinring), 4,72 (s, 2 H, $=CH-C\underline{H}_2-N-$), 3,57 ("t", 2 H, $-C\underline{H}_2-N-CO$, J = 6,8 Hz), 2,57 - 1,89 (m, 4 H, $-CH_2-C\underline{H}_2-C\underline{H}_2-CO-$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 192 (4,5; M^+), 176 (13; M-16), 175 (1oo; M-17), 147 (29), 146 (49), 119 (12), 1o9 (23), 93 (62), 92 (71), 78 (2o), 65 (21), 51 (12), 41 (21), 39 (18).

$C_{1o}H_{12}N_2O_2$ (192,2) Ber: C 62,49 H 6,29 N 14,57
Gef: C 62,5o H 6,47 N 14,26

Aufarbeitung: Basenphase: Aus dem Rückstand der Basenphase kristallisierte Verbindung 4o aus.

(E)-2-(1-Pyrrolin-3-ylidenmethyl)-pyridin-1-oxid (4o)

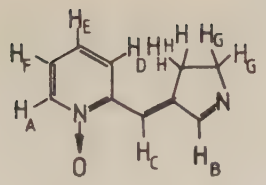
Schmp: 167 - 167,5 ° (Benzol/Ether), goldfarbene Nadeln oder Plättchen
Ausbeute: o,o69 - o,o9 g (7-9 % d.Th.)
Rf: Fließm. I o,34

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 34oo, 312o, 3o8o, 3o5o, 3o2o, 295o, 294o, 292o, 288o, 286o, 244o, 1725, 163o, 161o, 1575, 154o, 1485, 145o, 1435, 142o, 1355, 131o, 13oo, 1295, 127o, 1235, 1225, 12oo, 118o, 1165, 115o, 1o6o, 1o25, 98o, 935, 925, 89o, 88o, 87o, 855, 81o, 79o, 77o, 73o.

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 175 (9), 174 (46; M^+), 159 (21), 158 (44;M-16), 157 (14; M-17), 149 (12), 147 (1oo), 146 (16), 131 (11), 13o (63), 12o (11), 119 (78), 118 (51), 117 (32), 1o4 (12), 1o3 (13), 93 (12), 92 (15), 91 (33), 9o (13), 89 (15), 8o (19), 79 (22), 78 (46), 77 (24), 65 (17), 64 (16), 63 (23), 53 (21), 51 (42), 5o (16), 41 (22), 39 (3o).

UV-Spektrum: (Methanol) λ max(log ε) = 257 (4,4), 3o1 (4,2)

$C_{1o}H_{1o}N_2O$ (174,2) Ber: C 68,95 H 5,79 N 16,o8
Gef: C 69,17 H 5,99 N 15,93



^{1}H-NMR-Spektrum: 27o MHz ($CDCl_3$) δ/ppm = 8,3o (dvd, 1 H, J = o,9 Hz, J = 5,4 Hz, H_A), 8,o3 (t, 1 H, J = 2,5 Hz, H_B), 7,6o (t, 1 H, J = 3 Hz, H_C), 7,57 (dvd, 1 H, J = 2 Hz, J ~ 2,5 Hz, H_D), 7,29 (dvt, 1 H, J = 1,1 Hz, J = 7,4 Hz, H_E), 7,2o (dvdvd, 1 H, J = 2,1 Hz, J = 6,6 Hz, J = 7 Hz, H_F), 4,28 - 4,23 (m, 2 H, H_G), 2,83 - 2,78 (m, 2 H, H_H). Protonen G,G und H,H bilden angenähert ein $[AM]_2$ - System.

Entkopplungsversuche zu diesem Spektrum sind in Tabelle 9 wiedergegeben.

4o-Perchlorat:

Schmp:> 162 ° Zers., Zers. beim Umkristallisieren, hellgelbes Pulver

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 34oo, 325o, 312o, 311o, 3o6o, 298o, 284o, 264o, 25oo, 2o6o, 197o, 19oo, 163o, 1485, 145o, 1435, 1375, 132o, 1245, 1225, 12o5, 116o, 1o9o, 1o55, 1o35, 95o, 89o, 855, 81o, 77o, 725, 7oo, 635, 625.

Massenspektrum: Zersetzung bei der Aufnahme

$C_{1o}H_{11}N_2O^{1+}$ $ClO_4^{\ominus}$ (274,7) Ber: C 43,73 H 4,o4 N 1o,2o
Gef: C 43,5o H 4,1o N 1o,14

^{1}H-NMR-Spektrum: 27o MHz (DMSO-d_6) δ/ppm = 9,27 ("t" = breites s, 1 H, J = 1 Hz, H_C), 8,43 (dvd, 1 H, J = 1 Hz, J = 6,4 Hz, H_A), 8,22 (t, 1 H, J = 2,3 Hz, H_B), 7,86 (dvd, 1 H, J = 2 Hz, J = 8 Hz, H_D), 7,53 (dvt, 1 H, J = 2,2 Hz, J = 6,5 Hz, J = 8 Hz, H_F), 7,46 (dvdvd, 1 H, J = 1,3 Hz, J = 7,8 Hz, H_E), 4,31 (breites t, 2 H, J = 5,4 Hz, 2 H_G) , 3,23 (dvt, 2 H, J = 2,5 Hz, J = 12 Hz, 2 H_H). Lage des sauren Protons wahrscheinlich sehr breit bei 7,8 - 7,15 ppm.

4o-Pikrat:

Schmp: 159 - 6o °C (Zers.), nicht unzersetzt umzukristallisieren

$C_{1o}H_{11}N_2O^{\oplus}$ $C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (399,3) Ber: C 47,65 H 3,25 N 17,37
Gef: C 47,6o H 3,26 N 17,2o

2-Formylpyridin-1-oxid (46)

Die Darstellung erfolgte wie in Lit. [36] durch SeO_2-Oxidation von 5,o g 2-Hydroxymethylpyridin-1-oxid in siedendem Pyridin. DC: keine quantitative Umsetzung

Schmp: wasserfreies Produkt 92 - 93 °C Lit. [91] 92 °C
(Essigester/Ether)
Monohydrat: 78 - 82 °C Lit. [36] 78 - 8o °C

Ausbeute: 1,75 g (27% d.Th.) Lit. [36] 59 %
Se: 74 % bez. 4 Oxäq., Lit. [36] 9o %
Rf: Zersetzung, Fließm. III

---

91) W.Mathes und W.Sauermilch, Justus Liebigs Ann.Chem., 618, 152 (1958)

Tabelle 9: Entkopplungsversuche 270 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von 4o

↯ = Einstrahlen bei Frequenz von entsprechendem Proton

J↑ = Kopplungen, die nach Entkopplungsversuch nicht mehr auftreten

\- = Signale und Kopplungen, die bei Entkopplungsversuch nicht beeinflußt werden

	A	B	C	D	E	F	G	H
J(Hz)	dvd 1,1/6,2	t 2,5	t 3	dvd 9/2	dvt 1,1/7,4	dvdvd 2,1/6,6/7	m	m
	↯	-	-	-	t 1,1↑	dvd 7↑	-	-
	d 1,1↑	-	-	2↑	↯	stark beeinfl.- große Kopplg.↑		-
	m	-	-	2↑	stark beein- flußt 7↑	↯	-	-
	?	↯	-	-	t 1↑	-	m 2,5↑	-
	-	s 2x 2,5↑	-	-	-	-	↯	d J = 3 Hz
	-	-	breites s 2x 3↑	-	-	-	d J = 2 Hz	↯
	Störg. von D	-	↯	-	E - G Störungen von D		schärfer	m 2,5↑
	dvd stärker aufgespalten	-	-	↯	dvd 7,4↑	dvd 2,1↑	-	-

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3270, 3080, 3050, 2800, 2700, 1685, 1600, 1550, 1490, 1470, 1440, 1370, 1345, 1325, 1300, 1280, 1240, 1205, 1185, 1155, 1120, 1055, 1050, 1030, 1015, 955, 880, 855, 825, 790, 780, 770, 765, 735, 710, 645, 635.

^{1}H-NMR-Spektrum: zeigte in Abhängigkeit vom Wassergehalt ein Gemisch aus Aldehyd und Aldehydhydrat

Massenspektrum: (20 eV) m/e (rel.Int./%) = 123 (58; M^+), 106 (83), 95 (100), 79 (35), 78 (65).

$C_6H_5NO_2$ (123.1) Ber: C 58,54 H 4,09 N 11,38
Gef: C 58,29 H 4,08 N 11,24

1-Pyrrolin (48)

Aus 5,0 g 3-Hydroxypiperidin, 5 g NaOH, 10,7 g $NaIO_4$ in 1200 ml H_2O wurde 48 wie bei [35] beschrieben hergestellt. Die Mischung wurde zur Siedetemperatur erhitzt und die ersten 2 x 100 ml Destillat aufgefangen.

Gehaltsbestimmung: JZ = 0,96, das entspricht etwa einem Gehalt von 15 % 48.

Synthese von (E)-2-(1-Pyrrolin-3-ylidenmethyl)-pyridin-1-oxid (40)

0,7 g 46-Monohydrat wurden zu 100 ml des 48 enthaltenden wäßrigen Destillats nach Eintritt des Siedens zugesetzt und am Rückfluß 1 h gekocht. (Rühren, Wasserbad).
Die hellgelbe Farbe nach Zusatz von 46 wurde schon nach 5 Min. dunkler.
DC: vermutlich noch 46 vorhanden, eindeutig 40 entstanden (Fließm. III)
Wasser am Rotationsverdampfer weitgehendst abgezogen, es verblieben 0,9 g öliger Rückstand , der kristallisierte. Rückstand in 150 ml $CHCl_3$ aufgenommen, mit Na_2SO_4 getrocknet, eingeengt, über neutrales Al_2O_3 filtriert, mit 150 ml

$CHCl_3$ eluiert, Rückstand der $CHCl_3$-Phase in Benzol aufgenommen, gekocht, nicht gelöste teerige Produkte abfiltriert, Benzolphase eingeengt, Kristallisation mit Etherzusatz. Umkristallisation aus Ethylacetat.
Ausbeute: o,25 g (29 % d.Th.) Schmp: 163 °

IR- und ^{1}H-NMR-Spektrum deckungsgleich mit denen des isolierten Produktes 4o.

2-Methoxy-1-pyrrolin (49)

Aus 45 g Butyrolactam analog Vorschrift [38] hergestellt.
Ausbeute: 14 g (27 % d.Th.) Lit. [38] 48 %
$Sdp._{77}$: 58 - 6o °, GC-einheitlich

Umsetzung 49 mit 48 analog Synthese 4o nicht möglich.
In H_2O und Ethanol keine Umsetzung, in Ethylenglykolmonomethylether, Dunkelfärbung, vermutlich Bildung von N-Methylbutyrolactam [38].

2-Chlormethylchinolin-1-oxid (51)

Aus 1o g 2-Chlormethylchinolin-HCl wurde die Base freigesetzt. Der $CHCl_3$-EXtrakt hieraus wurde nach Trocknen und Filtrieren über neutrales Al_2O_3 auf 4o ml eingeengt. Unter Rühren und Kühlen mit Eis/NaCl wurden dazu 3o ml vorgekühlte 4o proz. Peressigsäure zugetropft, so daß die Temperatur des Ansatzes stets unter 0 ° blieb. Nach Zutropfen der Peressigsäure, dc wenig umgesetzt. 1 h bei Eiskühlung, 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde auf dem Wasserbad auf 3o ° erwärmt und dann bei Raumtemperatur noch 1 Nacht gerührt. Dc: Umsetzung nahezu quantitativ.

Aufarbeitung: Wie in Lit. [92] vorgeschlagen. Ansatzlösung auf Mischung von gestoßenem Eis und 5o ml 4o proz. KOH ge-

---

92) R.Adams und W.Reifschneider, J.Am.Chem.Soc. 79, 2236 (1957)

gegeben, mit $NaHCO_3$ wurde pH 7 eingestellt (Eiskühlung). Die wäßrige Lösung wurde mit 4 x 3o ml $CHCl_3$ extrahiert (dc quantitativ). Die $CHCl_3$-Phase wurde zur Entfernung der Persäure 2 x mit 3o ml 3 N NaOH gegengeschüttelt, die getrocknete $CHCl_3$-Phase am Rotavapor bei 3o °C eingeengt und der so entstandene gelbl.weiße kristalline Rückstand mit n-Hexan gewaschen.

Schmp: 121 °C (Zers.), ($CHCl_3$/n-Hexan), Lit. [4o] 125 - 126 °C, Lit. [39] 124 - 125 °C

Ausbeute: 7,8 g (86 % d.Th.)

Rf: Fließm. I o,68

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 312o, 311o, 3o6o, 3o5o, 3o3o, 3o2o, 299o, 195o, 162o, 16oo, 1565, 152o, 1455, 1425, 1365, 134o, 1315, 128o, 127o, 1245, 122o, 1165, 1155, 113o, 1o95, 1o2o, 965, 955, 895, 87o, 865, 84o, 82o, 775, 75o, 74o, 71o, 7o5, 64o.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 8,9o - 8,6o (m, 1 H, C-8 Chinolinring), 8,1 - 7,3 (m, 5 H , C-3 - C-7 Chinolinring), 5,o5 (s, 2 H, =CH-CH_2-Cl).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) isotopenkorrigiert = 194 (5), 193 (48; M^+), 178 (16), 177 (1oo), 159 (7), 141 (21), 129 (22), 1o2 (7), 77 (8), 7o,5 (1o), 63 (6), 51 (9), 5o (7).

$C_{1o}H_8ClNO$ (193,6) Ber: C 62,o3 H 4,16 N 7,23
Gef: C 62,14 H 4,2o N 7,29

2-Piperidinomethylchinolin-1-oxid (52)

Methode a: 1,o g 51 in 2o ml frisch destilliertem Piperidin unter Eiskühlung gelöst, bei Raumtemperatur gerührt.
DC: nach 1 h quantitaiver Umsatz zu 52, keine Bildung von Aldehyd 57.
DC: nach 8 h, Zersetzung zugenommen, 57 und 52 sichtbar

Nach Abdestillieren des Piperidins und Aufnehmen in 3o ml H_2O wurde die Wasserphase weinsauer gemacht und mit 5 x 2o ml $CHCl_3$ extrahiert = Neutralphase .
Anschließend wurde die Wasserphase ammoniakalisch gemacht und mit 5 x 2o ml $CHCl_3$ extrahiert = Basenphase.
Aus dem Rückstand der getrockneten Basenphase kristallisierte 52 aus.

Substanz 52:

Schmp: 93,5 - 94 ° ($CHCl_3$/n-Hexan), Lit. [4o] 9o,5 - 91,5 °
Ausbeute: o,8 g (63,5 % d.Th.)
Rf: Fließm. I o,53

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 31oo, 3o7o, 3o4o, 3o2o, 297o, 295o, 293o, 29oo, 286o, 285o, 28oo, 278o, 276o, 272o, 268o, 161o, 16oo, 1565, 1515, 148o, 1455, 145o, 142o, 139o, 138o, 137o, 1345, 1315, 13oo, 128o, 1265, 125o, 1235, 122o, 12o5, 119o, 116o, 1155, 113o, 111o, 1o9o, 1o75, 1o4o, 1o15, 1ooo, 985, 97o, 955, 925, 9oo, 88o, 87o, 865, 855, 815, 79o, 78o, 745, 735, 65o.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 8,83 -8,72 (m, 1 H, C-8 Chinolinring), 7,96 - 7,29 (m, 5 H, arom. H C-3 - C-7 Chinolinring), 3,98 (s, 2 H, =CH-CH_2-N-), 2,62 - 2,51 (m, 4 H, -CH_2-N-CH_2-), 1,84 - 1,35 (m, 6 H, -CH-$(CH_2)_3$-CH-).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 24o (o,2), 239 (1,5), 227 (1,5), 226 (18; M-16), 225 (1oo; M-17), 168 (4), 157 (5), 143 (16), 142 (19), 128 (9), 115 (6), 82 (5), 41 (5).

$C_{15}H_{18}N_2O$ (242,3) Ber: C 74,35 H 7,45 N 11,56
Gef: C 74,16 H 7,56 N 11,49

Neutralphase: Aus dem Rückstand der Neutralphase, die Chinolin-2-aldehyd (57) enthielt, wurde das Oxim 54 hergestellt.

2-Hydroximinomethyl-chinolin (54)

Schmp: 185 °C (Ethanol/wasser 2 : 3), hellbraune glänzende Plättchen Lit. [42] 184 °C

Ausbeute: 0,136 g (15 % d.Th.)

Rf: Fließm. I 0,41, Rf 57: Fließm. I 0,78

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3290, 3170, 3090, 3070, 3000, 2960, 2750, 1610, 1605, 1565, 1505, 1455, 1430, 1385, 1360, 1325, 1310, 1295, 1275, 1260, 1240, 1210, 1145, 1125, 1120, 1025, 1020, 1010, 955, 945, 930, 925, 905, 840, 835, 830, 800, 795, 780, 745, 680, 635.

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 173 (14), 172 (80; M^+), 154 (20), 142 (19), 141 (10), 140 (13), 129 (50), 128 (39), 127 (18), 117 (16), 116 (23), 115 (100), 102 (23), 101 (19), 100 (16), 77 (20), 76 (18), 75 (27), 74 (18), 63 (14), 62 (11), 52 (11), 51 (11), 44 (11), 32 (23), 28 (132).

$C_{10}H_8N_2O$ (172,2) Ber: C 69,76 H 4,68 N 16,27
Gef: C 69,45 H 4,75 N 16,32

Methode b: Zur Darstellung von 2-Piperidinomethylchinolin-1-oxid (52)

3,5 g 51 in 30 ml $CHCl_3$ gelöst wurden unter Rühren und Eiskühlung in 30 ml Piperidin gtropft und eine Nacht bei Raumtemperatur gerührt. DC: hauptsächlich 52, deutlich weniger 57, Aufarbeitung: wie Methode a

Ausbeute: 3,0 g 52 (73 % d.Th.)

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 52

1,0 g 52, 3,57 g HgO, 6,14 g Na_2EDTA, 60 ml 50 proz. Ethanol, dunkelrot gefärbter Ansatz
Hg: 105 %

Aufarbeitung: Neutralphase: Rückstand der $CHCl_3$-Phase mit sehr viel polymeren Produkten verunreinigt, Filtration über neutrales Al_2O_3, Kochen mit Kohle, schließlich Anfertigen eines Perchlorats, nach mehrmaligem Umkristallisieren analysenrein. Es handelt sich um das Perchlorat von

2-(2-Oxopiperidinomethyl)-chinolin-1-oxid (66)

66-Monoperchlorat:

Schmp: 178 - 179 °C (Methanol/Ether)
Ausbeute: 0,1 g (7 % d.Th.)
Rf: Fließm. I 0,33

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3450, 3090, 2950, 2880, 1640, 1625, 1605, 1580, 1520, 1500, 1465, 1450, 1390, 1385, 1375, 1360, 1335, 1325, 1305, 1285, 1275, 1240, 1225, 1195, 1175, 1150, 1095, 990, 965, 940, 925, 880, 855, 830, 765, 740, 725, 670, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 10,12 (s, 1 H, $\overset{+}{N}$-O<u>H</u> austauschbar), 8,63 - 8,50 (m, 1 H, C-8 Chinolinring), 8,19 - 7,30 (m, 5 H, arom H, C-3 - C-7 Chinolinring), 4,78 (s, 2 H, =CH-C<u>H</u>$_2$-N-), 3,56 - 3,37 (m, 2 H, -C<u>H</u>$_2$-N-CO), 2,43 - 2,29 (m, 2 H, N-CO-C<u>H</u>$_2$-), 2,02 - 1,76 (m, 4 H, -C<u>H</u>-(-C<u>H</u>$_2$)$_2$-C<u>H</u>-).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 255 (3; M-1), 254 (9), 240 (21; M-16), 239 (100; M-17), 210 (28), 197 (13), 168 (29), 159 (41), 157 (40), 143 (76), 142 (69), 129 (68), 128 (54), 115 (16), 102 (19), 101 (19), 100 (14), 99 (35), 82 (18), 77 (18), 75 (14), 55 (22), 43 (18), 42 (18), 41 (25).

$C_{15}H_{17}N_2O_2^{\,1+}\ ClO_4^{\,\ominus}$ (356,8) Ber: C 50,45 H 4,80 N 7,85
Gef: C 50,33 H 4,74 N 7,78

2-Pyrrolidinomethyl-chinolin-1-oxid (53)

Methode a: 3,5 g 51 unter Rühren und Eiskühlung in 3o ml frisch destilliertes Pyrrolidin gegeben.
DC: nach 1 h 53 entstanden,
Ansatz färbte sich immer intensiver rot
DC: nach 4 h 53 völlig verschwunden, Fleck für 57

Methode b: 3,o g 51 in 2o ml $CHCl_3$ gelöst zu 4,4 g Pyrrolidin in 1o ml $CHCl_3$ unter Eiskühlung zugetropft, 1 h bei Raumtemperatur stehengelassen
Wie unter 52 beschrieben eine Neutralphase und eine Basenphase gewonnen.

Neutralphase: Aus dem Rückstand der Neutralphase, die Aldehyd 57 enthielt, wurde ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon hergestellt.

Chinolin-2-aldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon

Schmp: über 3oo °C noch nicht geschmolzen, Aufreinigen durch Kochen in Ethylacetat
Ausbeute: 2,2 g (23 % d.Th.)

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 327o, 323o, 311o, 3o7o, 3o5o, 299o, 294o, 287o, 1635, 162o, 161o, 158o, 157o, 15oo, 1455, 144o, 142o, 1385, 133o, 1315, 128o, 123o, 12o5, 1145, 11oo, 1o6o, 1o45, 1o15, 98o, 925, 865, 85o, 835, 77o, 76o, 74o, 72o, 675, 64o.

$C_{16}H_{11}N_5O_4$ (337,3)

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 337 (33; M^+), 245 (11), 243 (22), 215 (25), 159 (19), 142 (27), 129 (78), 128 (28), 115 (1oo), 1o1 (37), 81 (61), 75 (32), 65 (33), 64 (36), 48 (42), 45 (89), 43 (1oo), 39 (39).

Basenphase: Aus dem öligen Rückstand des $CHCl_3$-Extraktes wurde ein Monopikrat hergestellt, Es handelte sich um 53-Monopikrat.

53-Monopikrat:

Schmp: 151,5 - 152 °C (Zers.) (Methanol/Ether)
Ausbeute: 3,47 g (49 % d.Th.)
Rf: Fließm. I 0,66

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3110, 3050, 3030, 3010, 2970, 2930, 2820, 2750, 1640, 1630, 1610, 1565, 1550, 1510, 1490, 1460, 1430, 1400, 1360, 1335, 1310, 1270, 1245, 1215, 1180, 1160, 1140, 1075, 1025, 1000, 970, 955, 940, 920, 910, 875, 815, 790, 780, 765, 745, 740, 720, 710, 670.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 10,43 - 9,67 (breites s, 1 H, $\overset{+}{N}H$ austauschbar), 8,76 - 8,43 (m, 1 H, C-8 Chinolinring), 8,56 (s, 2 H, arom. H Pikrs.), 8,40 - 7,65 (m, 5 H, arom. H, C-3 - C-7 Chinolinring), 4,75 (s, 2 H, =CH-C$\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}$H-), 3,73 - 2,96 (m, 4 H, -C$\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}$H-C$\underline{H}_2$-), 2,31 - 1,75 (m, 4 H, -CH-(-C$\underline{H}_2$)$_2$-CH-).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 230 (12; Pikrs.), 229 (165; Pikrs.), 213 (11), 211 (22; M-17), 199 (15), 171 (12), 157 (11), 143 (19), 142 (12), 129 (21), 128 (17), 91 (14), 62 (13), 54 (11), 53 (100), 30 (18), 28 (22).

$C_{14}H_{17}N_2O$]$^+$ $C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (457,4) Ber: C 52,52 H 4,19 N 15,31
Gef: C 52,43 H 4,27 N 15,73

Methode c: wie b) nur sofort aufgearbeitet

Neutralphase: Aus dem Rückstand der Neutralphase wurde Oxim 54 angefertigt.
Ausbeute: 0,32 g (12 % d.Th.)

Basenphase: Aus dem Rückstand der Basenphase wurde 53-Monopikrat angefertigt.

Ausbeute: 4,71 g (66 % d.Th.)

Beobachtung des Ausmaßes der Zersetzung von 52 und 53 bei gleichzeitiger $NaBH_4$-Reduktion

$NaBH_4$-Reduktion von 52:

o,49 g 52 in 2o ml abs. Ethanol gelöst wurden mit o,5 g $NaBH_4$ versetzt und 1 Nacht gerührt.
DC: keine Umsetzung
o,4 g 52 (82 % d.Th.) konnten zurückgewonnen werden.
IR-Spektren deckungsgleich mit dem der synthetisierten Substanz 52.

$NaBH_4$-Reduktion von 53:

Aus 2,o g 53-Pikrat wurde die Base freigesetzt, öliger Rückstand der Basenfreisetzung war dc-einheitlich. Er wurde in 3o ml abs. Ethanol aufgenommen und nach Zusatz von 1,o g $NaBH_4$ 1 Nacht stehengelassen. Der Ansatz verfärbte sich dabei von rot nach grün.
DC: mindestens sechs verschiedene Zersetzungsprodukte entstanden

Aufarbeitung: Abdestillieren des Ethanols am Rotavapor, aufgenommen in 3o ml H_2O und mit 3 x 2o ml $CHCl_3$ extrahiert.
Der braune ölige Rückstand der $CHCl_3$-Phase wurde erneut in 2o ml H_2O aufgenommen,
mit Weinsäure auf pH 5 gebracht und mit 3 x 2o ml Ether extrahiert: = Etherphase pH 5
Wasserphase auf pH 7-8 eingestellt und mit 3 x 2o ml Petrolether 6o/8o extrahiert: = Petroletherphase pH 7-8
Wasserphase bei pH 7-8 mit 3 x 2o ml Ether extrahiert:
= Etherphase pH 7-8
Danach zeigte die Wasserphase im DC keine Flecke mehr.
Aus den Rückständen der getrockneten organischen Phasen wurden jeweils Pikrate angefertigt.

Etherphase pH 5: 2-Hydroxymethyl-chinolin (65)
als Monopikrat

65-Monopikrat:

Schmp: oberhalb 141 °C Zersetzung unter Schwarzwerden
Ausbeute: 0,11 g (4,5 % d.Th.)
Rf: Fließm. I 0,38

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3280, 3250, 3190, 3090, 3010, 1640, 1630, 1610, 1570, 1560, 1535, 1500, 1480, 1460, 1430, 1390, 1365, 1345, 1310, 1265, 1220, 1190, 1165, 1150, 1140, 1080, 1000, 990, 975, 945, 910, 875, 830, 790, 775, 745, 710.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 10,86 - 10,07 (breites s, 2 H, $\overset{+}{N}H$, -OH, austauschbar), 9,10 ("d", 1 H, J = 8,8 Hz, C-8 Chinolinring), 8,57 (s, 2 H, arom. H Pikrs.), 8,67 - 7,80 (m, 5 H, C-3 - C-7 Chinolinring), 5,14 (s, 2 H, =CH-CH_2-OH).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 229 (35; Pikrs,), 160 (8), 159 (72; M^+), 158 (73), 131 (11), 130 (100), 129 (51), 128 (50), 103 (22), 102 (33), 101 (30), 91 (38), 80 (15), 78 (17), 77 (53), 76 (25), 75 (33), 63 (38), 62 (71), 61 (25), 53 (38), 51 (53), 50 (51), 44 (19), 39 (25).

$C_{10}H_{10}NO\,]^+$ $C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (388,3) Ber: C 49,49 H 3,12 N 14,43
Gef: C 49,41 H 3,23 N 14,47

Etherphase pH 7-8: Aus dem Rückstand der Etherphase wurde ein Pikrat angefertigt, es handelte sich um Ausgangssubstanz 53-Monopikrat
Ausbeute: 0,08 g (4 % d.Th.)
IR-Spektrum deckungsgleich mit synthetisierter Substanz

Petroletherphase pH 7-8: Aus dem Rückstand der Petroletherphase wurde ein Pikrat angefertigt. Es handelte sich um das Dipikrat von 2-Pyrrolidinomethyl-chinolin (64).

64-Dipikrat:

Schmp: 145 - 145,5 °C (Methanol/Petrolether) Lit. [43] 145 °C
Ausbeute: 0,5 g (17% d.Th.)
Rf: Fließm. I 0,55

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080, 3020, 2980, 2840, 2720, 2680, 2620, 2490, 1630, 1610, 1570, 1545, 1495, 1430, 1390, 1365, 1330, 1275, 1215, 1165, 1155, 1145, 1080, 995, 960, 940, 915, 895, 885, 845, 820, 790, 780, 770, 745, 715.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 12,4 (breites s, 1 H, C=$\overset{+}{N}$H- austauschbar), 10,2 (breites s, 1 H, -CH-$\overset{+}{N}$H- austauschbar), 8,60 (s, 4 H, arom. H Pikrs.), 8,66 - 7,55 (m, 6 H, arom. H Chinolinring), 4,82 (breites "d", 2 H, =CH-CH_2-$\overset{+}{N}$H- , J = 3,2 Hz), 3.59 - 3,33 (m, 4 H, -CH_2-$\overset{+}{N}$H-CH_2-), 2,12 - 1,95 (m, 4 H, -CH-(-CH_2)$_2$-CH-).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 230 (5; Pikrs.), 229 (59; Pikrs.), 199 (12,5; Pikrs.), 171 (5), 156 (5), 144 (12), 143 (100), 92 (12), 91 (50), 90 (11), 80 (21), 78 (14), 77 (19), 74 (11), 69 (13), 63 (31), 62 (75), 61 (28), 53 (34), 51 (19), 50 (29), 45 (16), 44 (21), 40 (22).

$C_{14}H_{18}N_2$ $^{2+}$ $C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (670,5) Ber: C 46,58 H 3,31 N 16,71
Gef: C 46,45 H 3,36 N 16,81

Synthese von 64-Dipikrat:

1,0 g 2-Chlormethyl-chinolin und 30 ml Pyrrolidin unter Eiskühlung gelöst. Aufarbeitung wie unter 30 beschrieben.
Ausbeute: 2,28 g (73 % d.Th.)
IR-Spektrum deckungsgleich mit dem des bei der $NaBH_4$ - Behandlung isolierten Produkts.

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 53

Aus 5,0 g 53-Monopikrat wurde die Base freigesetzt, 3,8 g HgO, 6,55 g Na_2EDTA, 80 ml 50 proz. Ethanol, dunkel gefärbter

Ansatz, viele polymere Nebenprodukte
Hg: 7o %

Aufarbeitung: Neutralphase: Der Rückstand des $CHCl_3$-Extraktes kristallisierte im Exsiccator. Es handelte sich um

2-(2-Oxopyrrolidinomethyl)-chinolin-1-oxid (67)

Schmp: 142 - 143 °C (Ethylacetat)
Ausbeute: o,15 g (14 % d.Th.)
Rf: Fließm. I o,42

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3o7o, 3o6o, 3o3o, 3o1o, 299o, 297o, 292o, 289o, 287o, 167o, 163o, 162o, 1595, 1565, 1515, 15oo, 147o, 1445, 1425, 14o5, 138o, 135o, 132o, 13oo, 127o, 126o, 125o, 1225, 1215, 1195, 117o, 114o, 1o9o, 1o7o, 1o3o, 1o2o, 99o, 965, 945, 93o, 92o, 9oo, 88o, 865, 81o, 775, 745, 73o, 675, 65o.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 9,92 - 8,6 (m, 1 H, C-8 Chinolinring), 8,1 - 7,1 (m, 5 H, C-3 - C-7 Chinolinring), 4,9 (s, 2 H, =CH-$C\underline{H}_2$-N-), 3,63 ("t", 2 H, J = 6 Hz, -$C\underline{H}_2$-N-CO), 2,7 - 1,8 (m, 4 H, -CH_2-(-$C\underline{H}_2$)$_2$-CO-).

Massenspektrum: m/e (rel.Int/%) = 242 (3; M^+), 226 (11; M-16), 225 (6o; M-17), 197 (16), 196 (31), 169 (21), 159 (29), 144 (19), 143 (1oo), 142 (98), 13o (15), 129 (24), 128 (48), 116 (19), 115 (39), 1o2 (17), 1o1 (21), 85 (18), 83 (18), 78 (24), 56 (18), 44 (18), 43 (16), 42 (27), 41 (46), 4o (73), 39 (21).

$C_{14}H_{14}N_2O_2$ (242,3) Ber: C 69,41 H 5,82 N 11,56
Gef: C 69,28 H 6,o8 N 11,47

Basenphase: Wasserphase mit $NaHCO_3$ alkalisiert, anschließend mit 7 x 2o ml $CHCl_3$ extrahiert, Rückstand der organischen Phase über neutrales Al_2O_3 filtriert, mit CH_2Cl_2 eluiert und eingeengt. Durch Fällen mit Ether wurde wenig 68 erhalten, das jedoch nicht analysenrein erhalten werden konnte.

(E)-2-(1-Pyrrolin-3-ylidenmethyl)-chinolin-1-oxid (68)

Ausbeute: o,o72 g (5 % d.Th.)
Rf: Fließm. I o,52

$C_{14}H_{12}N_2O$ (224,3)

Massenspektrum: m/e (rel.Int/%) 224 (1,3; M^+)

Es wurde versucht, zur Reinigung ein Perchlorat herzustellen, aber auch hierbei entstanden teerige Nebenprodukte; es konnte nicht analysenrein erhalten werden.

68-Perchlorat: (etwas mit 67 verunreinigt)

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 242 (3; 67), 226 (7), 225 (31; M+1), 196 (1o), 169 (1o), 144 (15), 143 (1oo), 142 (23), 129 (12), 128 (17), 116 (15), 85 (18), 64 (32), 6o (14), 45 (15), 44 (18), 43 (19), 42 (12), 41 (18), 36 (7o).

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 9,68 - 9,24 (breites s, 1 H, =$\overset{+}{N}$H- austauschbar), 9,24 ("s", 1 H, Chin.-CH=C-), 8,56 ("d", 1 H, J = 8 Hz, C-8 Chinolinring), 8,18 - 7,62 (m, 6 H, 5 arom. H Chinolinring, -CH=$\overset{+}{N}$H-), 4,4o - 4,26 (m, 2 H, -CH_2-$\overset{+}{N}$H=), 3,66 - 3,48 (m, 2 H, =C-CH_2-CH_2-$\overset{+}{N}$H=).

2-Chlorpyridin-1-oxid (69)

Aus 22,6 g Chlorpyridin nach Vorschrift [46] dargestellt.

Schmp: 67,5 - 68,5 ° (Ethylacetat) hygroskopisch ≙ Lit. [46]
Ausbeute: 19,o g (74 % d.Th.) Lit. [46] 77 %
Rf: Fließm. I o,35

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 31oo, 3o65, 3o4o, 3ooo, 294o, 279o, 276o, 265o, 263o, 252o, 213o, 21oo, 198o, 194o, 19oo, 186o, 182o, 172o, 166o, 165o, 16oo, 159o, 155o, 1535, 147o,

1445, 142o, 128o, 1265, 1245, 12oo, 115o, 1o85, 1o45, 99o, 955, 95o, 91o, 875, 85o, 84o, 775, 7oo.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 8,41 - 8,31 (m, 1 H, C-6 Pyridinring), 7,6o - 7,43 (m, 1 H C-3 Pyridinring), 7,34 - 7,12 (m, 2 H, C-4 und C-5 Pyridinring).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) isotopenkorrigiert = 13o (5), 129 (1oo; M^+), 113 (6;, M-16), 79 (18), 78 (18), 75 (1o), 74 (1o), 73 (18), 68 (13), 66 (28), 63 (16), 51 (18), 5o (13), 4o (11), 39 (7o), 38 (18).

C_5H_4ClNO (129,5) Ber: C 46,36 H 3,11 N 1o,81
Gef: C 46,35 H 3,15 N 1o,94

2-Piperidino-pyridin-1-oxid (7o)

Aus 5,o g 69, 13 ml Piperidin und 25 ml Nitrobenzol im Einschlußrohr 5 h auf 13o - 15o °C erwärmt. (Lit. [47]).
DC: einheitlich

Ansatz in Wasser aufgenommen, mit HCl angesäuert und mit Ether gewaschen. Danach wurde mit K_2CO_3 alkalisiert und mit 7 x 2o ml $CHCl_3$ extrahiert, der ölige Rückstand der $CHCl_3$-Phase wurde nach Filtrieren über neutrales Al_2O_3 auskristallisiert.

Schmp: 127 - 128 °C (Ethylacetat/Petrolether) Lit. [47] 125 - 127 °C
Ausbeute: 6,o2 g (88 % d.Th.) Lit. [47] 87 %
Rf: Fließm. I o,35

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 311o, 3o8o, 3o6o, 3ooo, 296o, 294o, 292o, 291o, 288o, 285o, 283o, 282o, 275o, 27oo, 248o, 244o, 196o, 1925, 1645, 1595, 1555, 149o, 146o, 145o, 144o, 142o, 138o, 136o, 135o, 1285, 127o, 1265, 124o, 1215, 12oo, 1155, 1135, 1125, 11oo, 1o65, 1o5o, 1o4o, 1o3o, 965, 95o, 915, 87o, 855, 85o, 825, 78o, 775, 74o, 725.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 8,21 - 8,09 (m, 1 H, C-6 Pyridinring), 7,33 - 7,08 (m, 1 H, C-4 Pyridinring), 6,89 - 6,71 (m, 2 H, C-3 und C-4 Pyridinring), 3,43 - 3,19 (m, 4 H $-CH_2-N-CH_2-$), 1,91 - 1,5o (m, 6 H, $-CH-(-CH_2)_3-CH-$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 178 (2;M^+), 162 (18; M-16), 161 (1oo; M-17), 133 (71), 119 (12), 1o7 (22), 84 (11), 79 (36), 78 (71), 67 (1o), 55 (11), 52 (18), 51 (23), 41 (24), 4o (26), 39 (26).

$C_{1o}H_{14}N_2O$ (178,2) Ber: C 67,39 H 7,92 N 15,72
Gef: C 67,57 H 8,1o N 15,85

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 7o

1,o g 7o, 4,86 g HgO, 8,35 g Na_2EDTA, 4o ml H_2O
DC: hauptsächlich 7o und noch zwei ganz schwache Flecke
Hg: 29 %
Durch Extraktion mit $CHCl_3$ konnten o,7 g (7o % d.Th.) von Substanz 7o wieder gewonnen werden. IR-Spektrum deckungsgleich mit dem der Ausgangssubstanz

2-Piperidinopyridin (71)

5,o g 69 wurden wie unter 7o beschrieben im Einschlußrohr mit Piperidin umgesetzt, Temperatur: 1 h 21o °, 4 h 13o ° - 15o °. Durch die anfänglich zu hohe Temperatur war Desoxygenierung eingetreten zu 71.
Aufarbeitung: Der schwarzverfärbte Ansatz wurde in $CHCl_3$ aufgenommen, mit 4oo ml 2 proz. HCl geschüttelt, die salzsaure Wasserphase eingeengt und mit 5 x 3o ml Petrolether 6o/8o extrahiert, über neutrales Al_2O_3 filtriert. Der Rückstand der Petroletherphase war ein Öl.

Ausbeute: 4,36 g (7o % d.Th.)
Davon wurde ein Pikrat angefertigt.

71-Monopikrat:

Schmp: 134 - 136,5 ° Lit. [48] 137,5 - 138,5 °
Rf: Fließm. I o,7

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 323o, 312o, 31oo, 3o8o, 3o4o, 295o, 286o, 164o, 163o, 16oo, 156o, 149o, 1475, 146o, 143o, 1365, 134o, 131o, 1295, 127o, 124o, 1215, 1175, 116o, 112o, 1o8o, 1o4o, 1o2o, 985, 945, 925, 91o, 86o, 85o, 835, 79o, 765, 745, 72o, 71o.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 12,5 - 1o,5 (breites s, 1 H $\overset{+}{N}\underline{H}$ austauschbar), 8,58 (s, 2 H, arom. H, Pikrs.), 8,o9 - 7,89 (m, 2 H, C-6 und C-4 Pyridinring), 7,48 - 7,35 (m, 1 H, C-3 Pyridinring), 6,9o ("t", 1 H, J = 5,6 Hz, C-5 Pyridinring), 3,64 - 3,41 (m, 4 H, $-C\underline{H}_2-\overset{+}{N}H-C\underline{H}_2-$), 1,84 - 1,65 (m, 6 H, $-CH-(-C\underline{H}_2)_3-CH-$).

$C_{1o}H_{15}N_2\ ]^+\ C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (391,3) Ber: C 49,12 H 4,38 N 17,9o
Gef: C 49,3o H 4,45 N 17,85

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 71

Verbindung 71 war nicht dehydrierbar.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Carbanilsäureester- und Phenylharnstoffderivaten = Methode I

1,o g Alkohol oder primäres Amin wurden in 3 ml getrocknetem Benzol gelöst und mit der äquimolaren Menge Phenylisocyanat umgesetzt (Eiskühlung). Nach Zusatz von Petrolether kristallisierten die Produkte meist aus.

N-Hydroxymethylpiperidin (74)

Darstellung nach Lit. [51]: 28,3 ml 36 proz. Formalinlösung wurden unter Rühren und Kühlen tropfenweise mit 92 g Piperidin versetzt. Nach 15 Min. wurde das Gemisch in einen Scheide-

trichter überführt, die ölige Oberphase abgetrennt und mit K_2CO_3 getrocknet.

Ausbeute: 38,2 g (89% d.Th.)

n_D^{20} = 1,4781
wird im Kühlschrank fest, Lit. [93] Schmp: 3o - 31 °

Umsetzung von 74 mit Phenylisocyanat: (Methode I)

Es kam nicht zur Bildung von 75, sondern unter starker Formaldehydentwicklung und immer wieder erneuter Fällung entstand

Piperidin-1-carbonsäureanilid (76)

Schmp: 17o - 17o,5 ° (Methanol/Ether) Lit. [51] 171 - 172 °
weiße Nadeln
Ausbeute: o 6 g (34 % d.Th.)
Rf: Fließm. II o,73

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 33oo, 325o, 323o, 32oo, 314o, 3o7o, 3o6o, 3o4o, 3o1o, 295o, 293o, 289o, 286o, 1715, 163o, 16oo, 1595, 1545, 1535, 15oo, 149o, 147o, 1465, 145o, 1445, 1435, 1415, 135o, 134o, 1325, 13o5, 128o, 1265, 1245, 118o, 115o, 113o, 1o85, 1o75, 1o6o, 1o3o, 985, 955, 9o5, 875, 86o, 84o, 755, 695, 66o, 64o.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 7,55 - 6,8 (m, 5 H, arom. H), 6,55 (breites s, 1 H, -NH- austauschbar), 3,6 - 3,2 (m, 4 H $-CH_2-N-CH_2-$), 1,75 - 1,35 (m, 6 H, $-CH-(-CH_2)_3-CH-$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 2o5 (5), 2o4 (31; M^+), 119 (17), 112 (1oo), 93 (12), 83 (15), 77 (11), 69 (58), 56 (1o), 42 (19).

$C_{12}H_{16}N_2O$ (2o4,3) Ber: C 7o,56 H 7,9o N 13,71
Gef: C 7o,65 H 7,9o N 13,73

---

93) R.G.Kostyanovskii und O.A.Pan'skin, Isv.Akad.Nauk.SSSR, Ser.Khim. 1963, 182, C.A. 58 12 5o7 f

Umsetzung von 74 mit KCNO/HCl:

Analog Vorschrift [52] sollten 2,o g 74 mit 1,41 g KCNO und 1,8 g 35 proz. HCl in 2o ml Wasser umgesetzt werden und Verbindung 77 ergeben. Nach 3o Min. stehenlassen, wurde das Wasser am Rotavapor abdestilliert, der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen, mit Na_2SO_4 getrocknet und unlösliche anorganische Bestandteile zusammen mit Trockenmittel abfiltriert. DC: 2 Hauptprodukte, 2 - 3 weitere Nebenprodukte

Aus dem Rückstand der $CHCl_3$-Phase kristallisierte zunächst sehr klebrig 78 aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren konnte 78 analysenrein erhalten werden.

N-Piperidinomethyl-piperidin-1-carbonsäureamid (78)

Schmp: 139 - 14o °C (Ethylacetat/Ether)
Ausbeute: o,73 g (19 % d.Th.)
Rf: Fließm. II o,45

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 348o, 322o, 3ooo, 294o, 292o, 286o, 28oo, 161o, 1525, 147o, 145o, 144o, 143o, 141o, 137o, 1355, 1345, 1335, 132o, 131o, 1285, 127o, 126o, 1235, 117o, 1165, 1155, 115o, 1135, 1115, 1o95, 1o8o, 1o3o, 1oo5, 995, 96o, 955, 945, 9o5, 895, 86o, 85o, 81o, 79o, 76o, 665.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 5,o7 (breites s, 1 H, -NH austauschbar), 4,o (d, 2 H, J = 6 Hz, nach Austausch s bei 4,o ppm, -N-CH_2-NH-), 3,43 - 3,1 (m, 4 H, -OC-N-(-CH_2-)$_2$), 2,65 - 2,33 (m, 4 H, -CH_2-N-CH_2-), 1,8 - 1,2 (m, 12 H, -CH-(-CH_2-)$_3$-CH-).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 225 (o,3; M^+), 139 (3), 112 (19), 98 (61), 97 (56), 85 (11), 84 (1oo), 7o (13), 69 (34), 56 (32), 55 (17), 44 (11), 43 (1o), 42 (19), 41 (37), 39 (9).

$C_{12}H_{23}N_3O$ (225,3) Ber: C 63,96 H 1o,29 N 18,65
Gef: C 63,88 H 1o,34 N 18,64

2-(1-Piperidino)-ethylharnstoff (81)

3,o g N-(2-Aminoethyl)-piperidin (8o) wurden mit 1,8 g KCNO in 2,4 g 35 proz. HCl und 2o ml H_2O analog [52] umgesetzt. Wasser wurde am Rotavapor abdestilliert, der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen, getrocknet, anorganische Bestandteile abfiltriert und der ölige Rückstand der $CHCl_3$-Phase nach Überschichten mit Ether zur Kristallisation gebracht.

Schmp: 88 - 89 °C (Ethylacetat/Ether) leicht hygroskopisch, weiße Kristalle, Lit. [52] 85 °C
Ausbeute: 3,2 g (81% d.Th.)
Rf: Fließm. II o,32

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 335o, 32oo, 3o8o, 3o1o, 299o, 294o, 289o, 288o, 286o, 283o, 281o, 278o, 272o, 266o, 258o, 255o, 1675, 163o, 1615, 155o, 148o, 147o, 146o, 1455, 144o, 1385, 137o, 135o, 1335, 133o, 132o, 13o5, 128o, 1255, 1245, 1215, 12o5, 1175, 116o, 1135, 1125, 1o9o, 1o75, 1o4o, 1o15, 1oo5, 97o, 955, 935, 91o, 9oo, 86o, 81o, 8oo, 785, 77o, 76o, 67o.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 5,87 (breites "t", 1 H, -NH-CO- austauschbar), 5,5 (breites s, 2 H, H_2N-CO- austauschbar), 3,1 (dd, 2 H, $-CH_2$-NH-, nach Austausch: "t", J = 6 Hz), 2,6 - 2,13 (m, 6 H, $-(-CH_2)_3-N-$), 1,8 - 1,1 (m, 6 H, $-CH-(-CH_2)_3-CH-$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 172 (o,3), 171 (o,7; M^+), 99 (7), 98 (1oo), 7o (7), 55 (9), 44 (12), 42 (13), 41 (12).

$C_8H_{17}N_3O$ (171,2) Ber: C 56,11 H 1o,oo N 24,54
Gef: C 55,95 H 9,97 N 24,56

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 81

1,o g 81, 5,o6 g HgO, 8,7 g Na_2EDTA, 3o ml H_2O
DC: kein 81 mehr

Hg: 117 %

Aufarbeitung: Neutralphase: Aus dem Rückstand der $CHCl_3$-Extraktion kristallisierte nach Überschichten mit Ether Verbindung 84.

2-(2-Oxo-1-piperidyl)-ethylharnstoff (84)

Schmp: 163 - 164 ° (Ethylacetat/Ether), rötl.Schmelze
Ausbeute: o,o9 g (8,5 % d.Th.)
Rf: Fließm. II o,37

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 339o, 331o, 32oo, 319o, 294o, 288o, 166o, 163o, 1595, 1565, 15oo, 148o, 147o, 145o, 144o, 142o, 139o, 137o, 1355, 1335, 1325, 13o5, 1295, 128o, 1265, 125o, 1195, 118o, 117o, 1155, 1115, 1o95, 1o7o, 1o5o, 995, 97o, 915, 885, 83o, 78o, 665, 62o.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 5,62 (breites s, 1 H, -NH-CO- austauschbar), 4,7o (breites s, 2 H, H_2N-CO- austauschbar), 3,55 - 3,27 (m, 6 H, O=C-N-(CH_2-CH_2-)-), 2,45 - 2,26 (m, 2 H, -CH_2), -CH_2-CO-), 2,o4 - 1,71 (m, 4 H, -CH-(CH_2)$_2$-CH-).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 186 (o,6), 185 (3; M^+), 168 (1o), 125 (65), 124 (12), 123 (13), 112 (53), 111 (62), 85 (12), 84 (1oo), 82 (17), 7o (18), 69 (12), 57 (27), 56 (65), 55 (43), 44 (7o), 43 (27), 42 (63), 41 (29), 39 (17),

$C_8H_{15}N_3O_2$ (185,2) Ber: C 51,88 H 8,16 N 22,69
Gef: C 51,56 H 8,11 N 22,54

Basenphase: Wasserphase nach Abtrennen der Neutralphase mit KOH gesättigt und mit 7 x 2o ml CH_2Cl_2 extrahiert. Rückstand der CH_2Cl_2-Phase über neutrales Al_2O_3 filtriert, mit 15o ml CH_2Cl_2 eluiert, Lösungsmittel abgezogen, aus Rückstand Perchlorat angefertigt.
Es handelte sich um das Perchlorat von Verbindung 83.
Ausbeute: o,39 g (3o % d.Th.)
vgl. Dehydrierung von 82

N-Phenyl-N'-2-(1-piperidino)-ethylharnstoff (82)

Aus 1,o g 8o wie unter Methode I beschrieben dargestellt.

Schmp: 13o - 131 °C (Methanol) weiße Nadeln, Lit. [53] 27o °C !
Ausbeute: 1,9 g (1oo % d.Th.)
Rf: Fließm. II o,18

IR-Spektrum: (KBr) ν/cm^{-1} = 335o, 33oo, 326o, 318o, 314o, 31oo, 3o5o, 3o4o, 298o, 294o, 286o, 283o, 281o, 28oo, 278o, 274o, 271o, 267o, 169o, 165o, 1595, 1565, 15oo, 147o, 1445, 139o, 1375, 135o, 1315, 13o5, 127o, 1245, 124o, 12o5, 1175, 116o, 1155, 1135, 112o, 1o9o, 1o8o, 1o6o, 1o4o, 1o3o, 99o, 96o, 87o, 86o, 855, 81o, 76o, 725, 695, 635.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 8,o3 (breites s, 1 H, -CH_2-NH-CO-NH-Ph, austauschbar), 7,5 - 6,72 (m, 5 H, arom. H), 5,o9 (breites "t", 1 H, -CH_2-NH-CO- austauschbar), 3,36 (dd, 2 H, -OC-NH-CH_2-CH_2-N- , nach D_2O-Austausch: t bei 3,35 ppm, J = 6 Hz), 2,8 - 2,2 (m, 6 H, N-(-CH_2-)$_3$), 1,82 - 1,23 (m, 6 H, -CH-(-CH_2-)$_3$-CH-).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 248 (o,2), 247 (2; M^+), 111 (13,5), 99 (1o), 98 (1oo), 93 (6), 7o (4), 55 (4), 44 (3), 43 (4), 41 (5).

$C_{14}H_{21}N_3O$ (247,3) Ber: C 67,99 H 8,56 N 16,99
Gef: C 67,92 H 8,56 N 16,97

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 82

2,o g 82, 7,o1 g HgO, 12,o4 g Na_2EDTA, 8o ml 5o proz. Ethanol, rote polymere Nebenprodukte
Hg: 1o2 %

Aufarbeitung: Neutralphase: Aus dem Rückstand des $CHCl_3$-Extraktes konnte Verbindung 85 isoliert werden.

N-Phenyl-N'-2-(2-oxo-1-piperidyl)-ethylharnstoff (85)

Ausbeute: o,14 g (7 % d.Th.)

Vor dem Umkristallisieren: Rf: Fließm. II o,65
Schmp: 175 - 178 °, IR-Bande bei 17oo cm^{-1}, die nach Umkristallisieren verschwunden war.
Nach Umkristallisieren aus $CHCl_3$/Ether war Diphenylharnstoff entstanden, das IR-Spektrum war identisch mit synthetisiertem Diphenylharnstoff.

Basenphase: Aufarbeitung wie unter Dehydrierung 81 beschrieben. Der Rückstand des CH_2Cl_2-Extraktes, ein gelbes Öl, wurde am Kugelrohr destilliert. Es handelte sich um

Imidazo[1,2-a] 2,3,5,6,7,8 hexahydropyridin (83)

Sdp.$_2$: 55 - 6o °, Lit. [54] Sdp.$_{1o}$: 9o °
n^{2o}_D = 1,5o68 ≙Lit. [54]

Ausbeute: o,56 g (56 % d.Th.)
Rf: Fließm. II o,36 Aluox.

Es wurde ein Monoperchlorat angefertigt.

83-Monoperchlorat:

Schmp: 1o3 - 1o4 ° (Ethylacetat/Ether) weiße glänzende Plättchen

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 345o, 32oo, 31oo, 296o, 288o, 164o, 163o, 159o, 145o, 142o, 137o, 134o, 133o, 13oo, 1265, 12o5, 118o, 115o, 11oo, 1o3o, 94o, 925, 825, 64o, 625.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 9,62 (breites s, 1 H, $\overset{+}{N}\underline{H}$ austauschbar), 3,77 (s, 4 H, -N-C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$-$\overset{+}{N}$H=), 3,49 - 3,21 (m, 4 H, -C$\underline{H}_2$-N-C-C$\underline{H}_2$-), 1,93 - 1,58 (m, 4 H, -CH-(C$\underline{H}_2$)$_2$-CH-),

$C_7H_{13}N_2]^+$ $ClO_4^\ominus$ (224,6) Ber: C 37,43 H 5,83 N 12,47
Gef: C 37,42 H 5,83 N 12,3o

83-Monopikrat:

Schmp: 143 - 145 ° ≙ Lit. [54]

$C_7H_{13}N_2^+$ $C_6H_2N_3O_7^\ominus$ (353,3) Ber: C 44,2o H 4,28 N 19,82
Gef: C 44,21 H 4,31 N 19,7o

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 8o

1,o g 8o, 6,75 g HgO, 11,61 g Na_2EDTA, 5o ml H_2O
DC: nur 83
Hg: 12o %

Durch Extraktion mit 7 x 2o ml CH_2Cl_2 konnte 83 als Öl gewonnen werden. Anfertigen eines Pikrats:
Ausbeute: 1,17 g (42 % d.Th.)

Hg(II)-acetat-Dehydrierung von 8o

1,o g 8o, 4,97 g Hg(II)acetat, 5,8 g Na_2EDTA, 5o ml 5 proz. Essigsäure
DC: nur 83
Hg: 91 %
Wie oben beschrieben konnte 83 in Form eines Pikrats isoliert werden.

Ausbeute: 1,14 g (41 % d.Th.)

Carbaminsäure-(1-methyl-3-piperidyl)-ester (87)

2,o g 3-Hydroxy-1-methylpiperidin wurden zusammen mit 1,o2 g Harnstoff und o,1 g Zinkacetat 7 h bei 16o ° am Rückfluß erhitzt (Lit. [57]). Dabei fand starke NH_3-Entwicklung statt, Die erkaltete Schmelze wurde in 2o ml Wasser aufgenommen. Die mit $(NH_4)_2SO_4$ gesättigte Wasserphase wurde mit 7 x 2o ml Ether extrahiert, aus dem Rückstand der getrockneten Etherphase kristallisierte 87.

Schmp: 1o2 - 1o3 ° ($CHCl_3$/Petrolether)
Ausbeute: o,6 g (22 % d.Th.)

Rf: Fließm. II o,46

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 342o, 336o, 332o, 326o, 32oo, 31oo, 295o, 287o, 285o, 281o, 279o, 274o, 271o, 171o, 1685, 1615, 149o, 1465, 146o, 145o, 144o, 141o, 139o, 1365, 1355, 134o, 1335, 1325, 13oo, 128o, 1265, 126o, 124o, 12o5, 117o, 115o, 1135, 1125, 11oo, 1o9o, 1o65, 1o5o, 1o3o, 1o1o, 995, 97o, 95o, 93o, 91o, 875, 865, 845, 79o, 78o.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 5,25 (breites s, 2 H, $-NH_2$, weitgehend austauschbar), 4,91 - 4,74 (quint., 1 H, X-Teil vom ABX-System $-CH-O-$), 2,47 ("d", 2 H, $-N-CH_2-CH-O-$, J = 4,8 Hz, AB-Teil), 2,6o - 2,o1 (m, 2 H, $-N-CH_2-CH_2-$), 2,24 (s, 3 H, $-N-CH_3$), 1,92 - 1,44 (m, 4 H, $-CH-(-CH_2-)_2-CH-$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 159 (o,5), 158 (o,2; M^+), 114 (2), 98 (13), 97 (1oo), 96 (71), 82 (31), 71 (21), 58 (13), 44 (52), 42 (55), 41 (2o).

$C_7H_{14}N_2O_2$ (158,2) Ber: C 53,15 H 8,92 N 17,71
Gef: C 52,9o H 8,94 N 18,oo

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 87

o,9 g 87, 4,93 g HgO, 8,47 g Na_2EDTA, 4o ml H_2O
DC: nur 1o4
Hg: 1o6 %

Aufarbeitung: Nach Abtrennen des Hg und Einengen der Wasserphase wurde diese mit $(NH_4)_2SO_4$ gesättigt und 8 h mit $CHCl_3$ perforiert. Aus dem Rückstand der Chloroformphase konnte isoliert werden:

Carbaminsäure-(1-methyl-2-oxo-5-piperidyl)-ester (1o4)

Schmp: 187,5 - 188,5 ° ($CHCl_3$/Ether) weiße Kristalle
Ausbeute: o,54 g (55% d.Th.)
Rf: Fließm. II o,52

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3390, 3320, 3290, 3190, 2960, 2940, 2920, 2900, 2870, 2660, 1725, 1705, 1700, 1695, 1675, 1655, 1625, 1510, 1460, 1440, 1410, 1390, 1370, 1355, 1330, 1305, 1260, 1250, 1210, 1185, 1150, 1095, 1075, 1050, 1040, 975, 950, 910, 895, 845, 785, 750, 700, 660, 630.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 5,18 - 5,00 (quint. 1 H, -HC-O- , X-Teil von ABX-System, ν_X = 5,08 ppm, J_{AX} = 4 Hz, J_{BX} = 4 Hz), 4,90 (breites s, $-NH_2$ austauschbar), 3,70 - 3,23 (m, 2 H, $-N-CH_2-CH-O-$, AB-Teil, ν_A = 3,37 ppm, ν_B = 3,56 ppm, J_{AB} = -13,6 Hz), 2,93 (s, 3 H, $-N-CH_3$), 2,53 - 2,40 (m, 2 H, $-CH_2-C=O$), 2,14 - 1,82 (m, 2 H, $-CH-CH_2-CH_2-C=O$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 173 (1,4; M+1), 112 (10), 111 (100), 83 (23), 82 (11), 68 (37), 57 (19), 55 (16), 44 (57), 43 (22), 42 (34).

$C_7H_{12}N_2O_3$ (172,2) Ber: C 48,83 H 7,03 N 16,27
Gef: C 48,88 H 7,19 N 16,24

N-Phenyl-carbaminsäure-(1-methyl-3-piperidyl)-ester (88)

1,0 g 95 wurden nach Methode I mit 1,0 g Phenylisocyanat umgesetzt zu 88.
88 konnte nicht kristallin erhalten werden, es wurde deshalb am Kugelrohr destilliert.

Sdp.$_1$ = 200 °, farbloses Weichharz
Ausbeute: 1,69 g (89% d.Th.)
Rf: Fließm. I 0,5

IR-Spektrum: (CCl_4) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3440, 3400, 3060, 3040, 2950, 2860, 2830, 2790, 2750, 2710, 1740, 1605, 1595, 1555, 1545, 1520, 1500, 1480, 1470, 1465, 1445, 1380, 1370, 1355, 1345, 1325, 1320, 1295, 1285, 1270, 1260, 1250, 1210, 1180, 1175, 1155, 1140, 1125, 1110, 1100, 1090, 1085, 1070, 1060, 1030, 1010, 1000, 975, 950, 920, 900, 880, 875, 860, 840, 690.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ ppm = 7,5 - 6,7 (m, 5 H, arom.H), 6,92 (breites m, 1 H, -NH-Ph austauschbar), 4,93 (quint. 1 H, -HC-O- , X-Teil von ABX-System), 2,78 - 2,o3 (m, 2 H, -NH-CH_2-CH-O-, AB-Teil), 2,27 (s, 3 H, -N-CH_3), 2,o2 - 1,4 (m, 4 H, -CH-(-CH_2-)-CH-).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 235 (o,3; M+1), 243 (o,o6; M^+), 119 (6), 98 (1oo), 97 (51), 84 (7), 77 (7), 71 (8), 7o (7), 65 (8), 44 (22).

$C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234,3) Ber: C 66,64 H 7,74 N 11,97
Gef: C 66,21 H 7,86 N 11,81

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 88

1,o g 88, 3,7 g HgO, 6,35 g Na_2EDTA, 6o ml 5o proz. Ethanol,
DC: 1o5, dunkelroter Ansatz
Hg: 84 %

Aufarbeitung: Neutralphase: Aus dem Rückstand des $CHCl_3$-Extraktes konnte isoliert werden:

N-Phenyl-carbaminsäure-(1-methyl-2-oxo-5-piperidyl)-ester (1o5)

Schmp: 162 - 163 °C ($CHCl_3$/Ether), weiße würfelförmige Kristalle
Ausbeute: o,68 g (64 % d.Th.)
Rf: Fließm. I o,44

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 325o, 32oo, 314o, 3o8o, 3o5o, 3o3o, 298o, 297o, 295o, 287o, 268o, 1725, 164o, 163o, 161o, 156o, 1555, 15o5, 1445, 141o, 14o5, 137o, 1355, 132o, 127o, 123o, 118o, 116o, 114o, 1115, 1o95, 1o85, 1o7o, 1o5o, 1o45, 1o3o, 1ooo, 975, 96o, 865, 8oo, 74o, 735, 7oo.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 8,16 (breites s, 1 H, -NH-Ph austauschbar), 7,57 - 6,95 (m, 5 H, arom. H), 5,31 - 5,14 (quint. 1 H, -CH-O- , X-Teil von ABX-System), 3,74 - 3,43 (m, 2 H, -N-CH_2-, AB-Teil), 2,95 (s, 3 H, -N-CH_3), 2,65 - 2,43 (m, 2 H, -CH_2-C=O), 2,17 - 1,91 (m, 2 H, -CH-(-CH_2-)$_2$-CH-).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 249 (o,4), 248 (o,6; M^+), 119 (22), 112 (19), 111 (1oo), 93 (11), 91 (11), 83 (14), 68 (11), 55 (31), 44 (27), 42 (18), 4o (9).

$C_{13}H_{16}N_2O_3$ (248,3) Ber: C 62,89 H 6,49 N 11,28
Gef: C 62,57 H 6,49 N 11,19

Carbaminsäure-(1-methyl-3-piperidyl)-ester (89)

2,2 g 3-Hydroxymethyl-1-methylpiperidin (96), 1,5 g Harnstoff und o,2 g Zinkacetat wurden in 1o ml Chlorbenzol 8 h am Rückfluß bei 15o °C erhitzt.
DC: noch 96 vorhanden

Nach Abdestillieren des Chlorbenzols wurde der ölige braune Rückstand in 2o ml H_2O aufgenommen , mit 6 x 2o ml Ether und 6 x 2o ml $CHCl_3$ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und nach Abziehen des Lösungsmittels der Rückstand am Kugelrohr destilliert.
Sdp.$_{o,5}$ 1oo °C: o,1 g 96
Sdp.$_{o,5}$ 12o - 135 °C: es destillierte 89, teilweise schon Auskristallisieren beim Destillieren

Schmp: 8o,5 - 82 °C (Ethanol/Ether)
Ausbeute: 1,2 g (41 % d.Th.)
Rf: Fließm.II o,24

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 342o, 337o, 313o, 298o, 296o, 295o, 293o, 29oo, 286o, 28oo, 273o, 269o, 1735, 17oo, 164o, 1475, 1465, 145o, 144o, 141o, 138o, 137o, 1335, 13oo, 129o, 1285, 126o, 1235, 12oo, 117o, 116o, 1145, 1135, 111o, 1o85, 1o7o, 1o2o, 985, 97o, 93o, 88o, 87o, 86o, 78o, 76o, 67o.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 5,25 (breites s, -N$\underline{H}_2$ austauschbar), 4,o - 3,83 (m, 2 H, -C$\underline{H}_2$-O-, AB-Teil von ABX-system, ν_A= 3,87 ppm, ν_B= 3,97 ppm, $|J_{AB}$ = 1o,8 Hz| , J_{AX} = 6,8 Hz, J_{BX} = 6,8 Hz), 2,91 - 2,72 (m, 2 H, H_{eq} an C-2 und C-6 Piperidinring), 2,26 (s, 3 H, -N-C$\underline{H}_3$), 2,o6 -

-1,81 (m, 2 H, H_{ax} an C-2 und C-3 Piperidinring), 1,76 - 1,51 (m, 4 H, H_{eq} C-4, 2 H an C-5, H_{ax} an C-6 Piperidinring), 1,o7 - o,76 (m, 1 H, H_{ax} an C-4 Piperidinring).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 173 (2; M+1), 172 (2o; M^+), 128 (35), 112 (32), 111 (15), 11o (39), 98 (28), 96 (52), 84 (13), 82 (18), 71 (15), 7o (27), 58 (1oo), 57 (16), 44 (57), 43 (45), 42 (69), 41 (36), 4o (11), 39 (17).

$C_8H_{16}N_2O_2$ (172,2) Ber: C 55,79 H 9,36 N 16,27
Gef: C 55,57 H 9,32 N 16,31

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 89

o,9 g 89, 4,53 g HgO, 7,8 g Na_2EDTA, 4o ml H_2O
DC: kein 89, 114, polymere Produkte
braungefärbter Ansatz
Hg: 11o %
Aufarbeitung: Neutralphase: Extraktion der weinsauer gemachten Wasserphase mit 5 x 2o ml Isopropanol/$CHCl_3$ 1 : 3, nach Filtrieren über neutrales Al_2O_3 und Abdestillieren der Lösungsmittel konnte kristallin erhalten werden :

Carbaminsäure-(1-methyl-2-oxo-5-piperidylmethyl)-ester (114)

Schmp: 172 - 173 °C (Ethanol/Ether)
Ausbeute: o,24 g (25 % d.Th.)
Rf: Fließm. II o,58

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 341o, 226o, 33oo, 32oo, 297o, 296o, 29oo, 285o, 273o, 173o, 161o, 151o, 1465, 1425, 141o, 138o, 136o, 134o, 133o, 131o, 1275, 125o, 122o, 1195, 114o, 111o, 1o9o, 1o75, 1o4o, 985, 94o, 92o, 87o, 83o, 785, 755, 69o, 645.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 6,5o (breites s, 2 H, -N$\underline{H}_2$ austauschbar), 3,91 - 3,8o (m, 2 H, -C$\underline{H}_2$-O-, AB-Teil von ABX-System), ~ 3,3o - 2,84 (m, 2 H, -N-C$\underline{H}_2$-, AB-Teil), 2,79 (2, 3 H, -N-C$\underline{H}_3$), 2,31 - 2,o6 (m, 2 H, -C$\underline{H}_2$-C=O), 2,o4 -

o,96 (m, 3 H, $-C\underline{H}_2-C\underline{H}-CH_2-O-$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 187 (24; M+1), 186 (6o; M^+), 143 (16), 13o (21), 126 (12), 125 (99), 124 (25), 112 (72), 111 (12), 11o (1oo), 97 (72), 96 (25), 84 (12), 83 (11), 82 (65), 7o (36), 69 (12), 68 (2o), 57 (15), 55 (18), 44 (23), 42 (12) 28 (16).

$C_8H_{14}N_2O_3$ (186,2) Ber: C 51,6o H 7,58 N 15,o4
Gef: C 51,48 H 7,58 N 15,o4

N-Phenyl-carbaminsäure-(1-methyl-3-piperidylmethyl)-ester (9o)

1,1 g 96 wurden nach Methode I mit 1,o g Phenylisocyanat umgesetzt.
Schmp: 85 ° ($CHCl_3$/Ether)
Ausbeute: 1,5 g (71 % d.Th.)
Rf: Fließm. I o,27

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 322o, 318o, 312o, 3o6o, 3o3o, 3ooo, 299o, 295o, 294o, 29oo, 289o, 286o, 285o, 283o, 28oo, 279o, 276o, 273o, 171o, 1675, 162o, 16o5, 1565, 1555, 15o5, 148o, 147o, 1465, 145o, 1385, 137o, 135o, 133o, 1315, 13oo, 127o, 123o, 12oo, 118o, 1175, 116o, 115o, 1115, 1o85, 1o65, 1o5o, 1o35, 1o2o, 1ooo, 98o, 975, 96o, 91o, 9oo, 89o, 865, 84o, 82o, 78o, 77o, 76o, 72o, 695, 63o.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 9,58 (breites s, $-N\underline{H}$-Ph austauschbar), 7,54 - 6,85 (m, 5 H, arom. H), 4,13 - 3,76 (m, 2 H, AB-Teil von ABX-System, $-C\underline{H}_2-O-$, ν_A= 3,89, ν_B=4,o4, J_{AB}= 13 Hz, J_{AX}= 2,3 Hz, J_{BX}= 4,5 Hz), 2,78 - 2,58 (m, 2 H, H_{eq} an C-2 und C-6 Piperidinring), 2,14 (s, 3 H, $-N-C\underline{H}_3$), 2,o8 - 1,22 (m, 6 H, H_{ax} an C-2 und C-6, 2 H an C-5, H_{eq} an C-4, H_{ax} an C-3 von Piperidinring), 1,15 - o,89 (m, 1 H, H_{ax} an C-4 Piperidinring).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 249 (1), 248 (4; M^+), 128 (29), 112 (32), 111 (37), 11o (31), 98 (15), 96 (57), 92 (13), 84 (12), 81 (19), 78 (15), 77 (17), 7o (16), 65 (28), 58 (1oo), 57 (12), 51 (1o), 44 (24), 43 (22), 42 (5o),

41 (46), 39 (22).

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248,3) Ber: C 67,72 H 8,12 N 11,28
Gef: C 67,62 H 8,04 N 11,22

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 9o

1,o g 9o, 3,46 g HgO, 5,95 g Na_2EDTA, 6o ml 5o proz. Ethanol
DC: kein 9o mehr, 115, und 2 dicht übereinanderliegende Flekke Rf o,51 und o,57
rotbraun verfärbter Ansatz, polymere Nebenprodukte
Hg: 85 %

Aufarbeitung: Neutralphase: Rückstand der $CHCl_3$-Extraktion rötliches Öl, nach Reinigen über neutrales Al_2O_3 gelblich, kristallisierte nach 2 Tagen im Kühlschrank aus.
Es handelte sich um

N-Phenyl-carbaminsäure-(1-methyl-2-oxo-5-piperidylmethyl)-ester (115)

Schmp: 118 - 119 °C ($CHCl_3$/Ether)
Ausbeute: o,4 g (38 % d.Th.)
Rf: Fließm. II o,43

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 342o, 324o, 319o, 313o, 3o5o, 3o2o, 298o, 295o, 29oo, 286o, 28oo, 174o, 173o, 1625, 16o5, 1565, 1555, 151o, 15oo, 1485, 1465, 1445, 142o, 14o5, 1385, 138o, 136o, 132o, 13o5, 128o, 1245, 122o, 118o, 116o, 1145, 111o, 11oo, 1o9o, 1o7o, 1o65, 1o3o, 995, 965, 945, 9oo, 875, 85o, 815, 76o, 695, 67o, 655.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 7,53 - 6,95 (m, 6 H, 5 arom. H ; -NH-Ph austauschbar), 4,25 - 3,95 (m, 2 H, AB-Teil von ABX-System, -CH_2-O-), 3,61 - 3,o3 (m, 2 H, AB-Teil, -N-CH_2-), 2,95 (s, 3 H, -N-CH_3), 2,54 - 1,31(m, 5 H, -CH_2-C=O , -CH-CH_2-CH -CH_2-O-).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 264 (8), 263 (2o; M^+), 144 (12), 127 (3o), 126 (1oo), 125 (14), 121 (12), 12o (37), 114 (12), 113 (35), 111 (82), 99 (2o), 98 (71), 97 (22), 94 (3o), 93 (22), 92 (27), 83 (4o), 78 (17), 71 (33), 69 (12), 66 (16), 65 (11), 55 (2o), 29 (2o).

$C_{14}H_{18}N_2O_3$ (262,3) Ber: C 64,11 H 6,92 N 1o,68
Gef: C 63,9o H 7,o1 N 1o,68

Basenphase: Rückstand des $CHCl_3$-Extraktes, Öl dunkel gefärbt, Versuch, Perchlorat herzustellen, führte zu hygroskopischen Ölen.

Ausbeute: o,1 g (dc: Diastereomerengemisch)

Es handelte sich wahrscheinlich um ein Diastereomerengemisch des Dimeren 13o

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 7,6 - 6,56 (m, 12 H, 1o arom. H, 2 x -NH-Ph), 5,78 (breites s, 1 H, -N-CH=C-), 4,3 - 3,8 (m, 4 H , $-CH_2-O-$), 3,2 - o,7 (breites m, restl. H Tetrahydroanabasingerüst), 2,55 (s, 3 H, $H_3C-N-CH=C-$), 2,33 und 2,1o (je 1 s, $-CH_2-N-CH_3$).

Amfertigen eines Pikrats und Aufnahme eines Massenspektrums; als größtes Fragment erscheint der Molpeak des monomeren Enamins $C_{14}H_{18}N_2O_2$ m/e = 246

Massenspektrum: m/e (rel.Int/%) = 247 (1), 246 (5), 229 (17; Pikrs.), 119 (1o), 11o (12), 1o9 (51), 1o8 (1oo), 96 (23), 94 (41), 93 (67), 92 (22), 91 (31), 82 (21), 81 (25), 77 (21), 67 (18), 66 (36), 65 (26), 62 (35), 53 (22), 51 (18), 44 (5o), 42 (39), 41 (31).

2-Aminomethyl-1-methyl-pyridinium-diiodid (98)

1o,8 g 3-Picolylamin (97) wurden nach Vorschrift [6o] umgesetzt.

Schmp: 218 - 221 °C (Zers.), Lit. [6o] 23o - 234 °C, (Methanol/Ether) gelbe, rhombenförmige Kristalle

IR-Spektrum identisch mit Originalspektrum von [6o].

$C_7H_{12}N_2\,]^{+2}\;2I^{\ominus}$ (378,o) Ber: C 22,24 H 3,12 N 7,41
Gef: C 22,39 H 3,15 N 7,24

Ausbeute: 32,13 g (85 % d.Th.) Lit. [6o] 86 %

Überführung ins Perchlorat 99

1o,o g 98 in 5o ml H_2O gelöst, mit konz. HNO_3 angesäuert und mit einer Lösung von 9 g $AgNO_3$ in 3o ml H_2O versetzt. Fällung von AgI; das Filtrat wurde über Filtercel filtriert, eingeengt und mit 1o g Perchlorsäure versetzt. Nach Überschichten mit Ether Kristallisation von 99.
Ausbeute: 7,44 g (87 % d.Th.)
Schmp: ab 11o °C Sintern, 179 - 181 °C geschmolzen (Methanol/Ether)

Diperchlorat : $C_7H_{12}N_2\,]^{2+}\;2\,ClO_4^{\ominus}$
Ber: C 26,o2 H 3,74 N 8,67
Gef: C 26,17 H 3,73 N 8,59

3-Aminomethyl-1-methyl-piperidin (1o1)

31,4 g 99 in 5o ml Wasser gelöst, darin wurden 5 g 5 proz. Rh/Kohle suspendiert und bei 4 at Druck hydriert.
H_2-Verbrauch: 1o3 % d.Th.
Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen der Wasserphase auf 3o ml wurde mit 7 x 2o ml $CHCl_3$ extrahiert.
Im Rückstand der $CHCl_3$-Phase dc 3 Produkte.
Rückstand roh: 1o g, nach Kugelrohrdestillation, Fraktion bei $Sdp._{o,3}$ = 5o °C, Lit. [59] $Sdp._{2o}$ = 81 - 82 °C
Ausbeute: 6,41 g (52 % d.Th.)

n_D^{2o} = 1,4728

IR-Spektrum: ($CHCl_3$) ν/ppm = 367o, 349o, 319o, 294o, 286o, 279o, 275o, 272o, 25oo, 1585, 147o, 145o, 1445, 138o, 137o, 1285, 1255, 1215, 118o, 1165, 115o, 113o, 1o95, 1o55, 1o2o, 1o1o, 98o, 975, 95o, 92o, 9oo, 885, 865, 75o, 66o.

1o1-Dipikrat:

Schmp: 212 - 214 ° (Zers.) Lit. [59] 231 °
Rf: Fließm. II o,o

$C_7H_{18}N_2]^{2+}$ 2 $C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (586,4) Ber: C 38,92 H 3,78 N 19,11
Gef: C 38,72 H 3,71 N 18,75

N-(1-Methyl-3-piperidylmethyl)-harnstoff (91)

1,1 g 1o1 wurden mit o,69 g Kaliumcyanat und der äquimolaren Menge HCl versetzt (Eiskühlung), 1 h unter Rühren auf dem Eisbad auf Raumtemperatur erwärmt, wie 81 aufgearbeitet.

Schmp: 82 - 84 ° (Ethylacetat) weiße Nadeln
Ausbeute: 1,o8 g (74 % d.Th.)
Rf: Fließm. II o,15

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 341o, 332o, 32oo, 297o, 295o, 294o, 288o, 286o, 281o, 278o, 166o, 161o, 1545, 151o, 15o5, 148o, 1465, 145o, 144o, 1415, 14oo, 138o, 137o, 135o, 1335, 132o, 13o5, 128o, 127o, 1255, 1235, 12o5, 1175, 117o, 116o, 1145, 1125, 11o5, 1o95, 1o75, 1o6o, 1o4o, 1o25, 98o, 975, 96o, 92o, 895, 87o, 84o, 78o, 69o.

^{1}H-NMR-Spektrum: (DMSO-d_6) δ/ppm = 5,97 (breites "t", 1 H, $-CH_2-\underline{N}H-C=O$, J = 6 Hz austauschbar), 5,37 (breites s, 2 H, $O=C-N\underline{H}_2$ austauschbar), 3,37 (Kristallwasser), 3,1 - 2,67 (m, 2 H, $-C\underline{H}_2-NH-$, verändert nach Austausch), 2,3 - 1,95 (m, 2 H, H_{eq} C-2 und C-6 Piperidinring), 2,15 (s, 3 H, $-N-C\underline{H}_3$), 1,95 - 1,2 (m, 6 H, H_{ax} an C-2, C-6, C-3, 2 H an C-5, H_{eq} an C-4 Piperidinring), 1,2 - o,53 (m, 1 H, H_{ax} an C-4 Piperidinring).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 172 (1; M+1), 171 (8; M^+), 111 (24), 11o (28), 99 (15), 98 (1oo), 97 (19), 96 (58), 85 (13), 82 (18), 71 (13), 7o (37), 68 (1o), 57 (13), 56 (14), 44 (52), 43 (39), 42 (5o), 41 (19).

$C_8H_{17}N_3O$ x 1/2 H_2O (18o,3) Ber: C 53,31 H 1o,o7 N 23,31
Gef: C 53,45 H 1o,o4 N 23,38

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 91

1,o g 91 , 5,o6 g HgO, 8,69 g Na_2EDTA, 5o ml H_2O
rötlich braun verfärbt
Hg: 1o4 %
DC: kein 91, mind. 3 basische Substanzen Rf: o,33 - o,54 (Fließm.II).
Die gut wasserlöslichen Substanzen konnten auch nach Sättigen mit $MgSO_4$ nicht mit $CHCl_3$ extrahiert werden. Ansatz zur Trokkene gebracht, Rückstand mit Methanol extrahiert. Es gelang nicht, die 3 Verbindungen aus dem Rückstand der Methanolphase zu trennen.

N-(1-Methyl-3-piperidylmethyl)-N'- phenylharnstoff (92)

1,o g 1o1 wurden mit o,93 g Phenylisocyanat nach Methode I umgesetzt.
Schmp: 12o - 122 °C (Ethylacetat)
Ausbeute: 1,83 g (95 % d.Th.)
Rf: Fließm. II o,19

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 336o, 33oo, 319o, 314o, 31oo, 297o, 294o, 292o, 287o, 285o, 278o, 272o, 268o, 169o, 168o, 1655, 165o, 164o, 1615, 16o5, 1595, 1565, 1555, 15oo, 149o, 147o, 146o, 1455, 1445, 138o, 1375, 1365, 1345, 131o, 13oo, 129o, 128o, 124o, 118o, 117o, 1155, 1145, 112o, 11o5, 1o8o, 1o6o, 1o35, 1o3o, 1ooo, 985, 975, 93o, 9oo, 89o, 87o, 85o, 835, 79o, 765, 755, 7oo, 69o.

^{1}H-NMR-Spektrum:($CDCl_3$) δ/ppm = 7,83 (breites s, 1 H, O=C-N<u>H</u>-Ph, austauschbar), 7,5o - 6,75 (m, 5 H, arom. H), 5,78 (breites t, 1 H, $-CH_2-N\underline{H}-C=O$, J =6 Hz austauschbar), 3,2o - 2,87 (breites "t", 2 H, $-C\underline{H}_2-NH-$, nach Austausch "d"), 2,87 - 2,37 (m, 2 H, H_{eq} an C-2 und C-6 Piperidinring), 2,13 (s, 3 H, $-N-C\underline{H}_3$), 2,oo - 1,26 (m, 6 H, H_{ax} C-2, C-3, C-6, 2 H C-5, H'_{eq} an C-4 Piperidinring), 1,26 - o,6 (m, 1 H,

H_{ax} C-4 Piperidinring).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 248 (1; M+1), 247 (4; M^+), 156 (9), 155 (1oo), 111 (11), 11o (28), 99 (16), 98 (57), 97 (16), 96 (45), 93 (47), 82 (16), 77 (2o), 65 (2o), 58 (58), 56 (16), 44 (34), 43 (35), 42 (51), 41 (33), 39 (18).

$C_{14}H_{21}N_3O$ (247,3) Ber: C 67,99 H 8,56 N 16,99
Gef: C 67,76 H 8,42 N 16,95

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 92

1,o g 92, 3,47 g HgO, 5,96 Na_2EDTA in 8o ml 5o proz. Ethanol
DC: 5-6 verschiedene Produkte
Hg: 95 %
Aufarbeitung: Neutralphase: Aus dem Rückstand des $CHCl_3$-Extraktes (o,47 g, 24 % d.Th. als Piperidon berechnet) konnte kein kristallines Produkt erhalten werden. Beim Versuch, das Öl am Kugelrohr zu destillieren, trat Zersetzung ein; Diphenylharnstoff sublimierte.
Die Aufnahme eines ^{1}H-NMR-Spektrums zeigte, daß es sich zumindest weitgehend um

N-(1-Methyl-2-oxo-5-piperidylmethyl)-N'-phenylharnstoff (116) handelte, $C_{14}H_{19}N_3O_2$ (261,3).

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 7,72 (m, 1 H, -NH-Ph austauschbar), 7,39 - 7,88 (m, 5 H, arom. H), 5,89 (breites "t", 1 H, $-CH_2-NH-$ austauschbar), 3,3o - 3,1o (m, 2 H, $-CH_2-NH-$ verändert sich nach Austausch), 2,88 (s, 3 H, $-N-CH_3$), 2,99-2,85 (m, ≙ 2 H, $-CH_2-\underset{CH_3}{N}-C=O$), 2,45 - 2,24 (m, $-CH_2-C=O$), 2,12 - 1,25 (m, 3 H, $-CH-CH_2-CH-CH_2-N-$).

Die Entstehung von 2-Piperidon ist dc nicht völlig auszuschließen.

Basenphase: Aus dem Rückstand der Basenphase konnte o,1 g Öl isoliert werden, es handelte sich wahrscheinlich um ein Diastereomerengemisch in Analogie zu 13o. Nach Anfertigen eines

Pikrates und Aufnahme eines Massenspektrums wurde als größtes Fragment ein entsprechendes monomeres Enamin der Zusammensetzung $C_{14}H_{19}N_3O$ (245 m/e) erhalten.

3-(3-Pyridyl)-acrylsäureethylester

Aus 57 g 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure wie Lit. [66] hergestellt.
Ausbeute: 47 g (69 % d.Th.) Lit. [66] 81 %
Sdp.$_{6}$: 11o °, Lit. [66] Sdp.$_{o,6}$ = 1o5 - 1o7 °

n_D^{2o} = 1,5591

Rf: Fließm. II o,7

$C_{1o}H_{11}N_2O_2$ (177,2) Ber: C 67,78 H 6,26 N 7,9o
Gef: C 67,44 H 6,29 N 8,12

Methobromid des 3-(3-Pyridyl)-acrylsäureethylesters

Schmp: 211 - 213 ° (Zers.) (Ethanol/Ether) Lit. [66] 218 °

$C_{11}H_{14}NO_2\,]^+\ Br^{\ominus}$ (272,1) Ber: C 48,55 H 5,15 N 5,19
Gef: C 48,39 H 5,15 N 5,o9

3-(1-Methyl-3-piperidyl)-propionsäureethylester

Ausgehend von 9o g 3-(3-Pyridyl)-acrylsäureethylester-Methobromid durch Reduktion mit Rh/C wie [66].
Ausbeute: 5o g (76 % d.Th.) Lit. [66] 88 %
Rf: Fließm. II o,54

n_D^{2o} = 1,4555

Monopikrat:

Schmp: 86,5 - 87 ° (Ethanol) Lit. [66] 9o

$C_{13}H_{22}NO_2\,]^+\ C_6H_2N_3O_7^{\ominus}$ (428,4) Ber: C 47,66 H 5,65 N 13,o8
Gef: C 47,32 H 5,63 N 12,88

3-(1-Methyl-3-piperidyl)-propionamid

Ausgehend von 48 g 3-(1-Methyl-3-piperidyl)-propionsäureethylester nach Vorschrift [66].

Sdp.$_{0,05}$: 13o ° Lit. [66] Sdp.$_{1}$ 14o - 142 °

Ausbeute: 35,5 g (87 % d.Th.), Lit. [66] 89 %

Schmp: 52 - 54 ° Lit. [66] 7o °

$C_9H_{18}N_2O$ (17o,2) Ber: C 63,49 H 1o,66 N 16,45
Gef: C 63,51 H 1o,81 N 16,27

1-Methyl-3-(3-aminopropyl)-piperidin (1o2)

Ausgehend von 1o,6 g 3-(1-Methyl-3-piperidyl)-propionamid durch $LiAlH_4$-Reduktion nach Vorschrift [66].

Sdp.$_{0,1}$ 55 - 6o ° Lit. [66] Sdp.$_{21}$ 116 - 118 °

Ausbeute: 4,2 g (43 % d.Th.) Lit. [66] 77 %

Rf: Fließm. II o,o

1o2-Monoperchlorat:

Schmp: 139 ° (Ethanol/Ether), Lit. [66] 139 - 14o

$C_9H_{21}N_2^{\oplus}\ ClO_4^{\ominus}$ (256.7) Ber: C 42,11 H 8,25 N 1o,91
Gef: C 41,8o H 8,25 N 1o,68

1-Methyl-3-(2-aminomethyl)-piperidin (1o3)

Ausgehend von 2o g 3-(1-Methyl-3-piperidyl)-propionamid durch Hofmann-Abbau nach Vorschrift [66].

Sdp.$_{0,1}$ 4o - 45 ° Lit. [66] Sdp.$_{17}$ = 94 - 95 °

Ausbeute: 4,o g (24 % d.Th.) Lit. [66] 57 %

Rf: Fließm. II o,o

1o3 - Monoperchlorat:

Schmp: 165 - 166 ° (Ethanol/Ether) Lit. [66] 166 °

$C_8H_{19}N_2^{\oplus}\ ClO_4^{\ominus}$ (242,7) Ber: C 39,59 H 7,89 N 11,54
Gef: C 39,4o H 7,96 N 11,35

N-[3-(1-Methyl-3-piperidyl)-propyl-]-N'-phenylharnstoff (94)

o,58 g 1o2 mit o,44 g Phenylisocyanat nach Methode I umgesetzt.

Schmp: 89 - 9o ° (Ethylacetat/Ether)

Ausbeute: o,98 g (96 % d.Th.)

Rf: Fließm. II o,35

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 336o, 33oo, 326o, 318o, 314o, 312o, 3o4o, 297o, 294o, 291o, 288o, 285o, 279o, 169o, 166o, 1645, 162o, 1595, 1565, 15oo, 149o, 146o, 1445, 1375, 137o, 132o, 13oo, 129o, 1285, 125o, 122o, 12oo, 1195, 118o, 1165, 1155, 1145, 113o, 11o5, 1o8o, 1o6o, 1o45, 1o3o, 112o, 11o5, 1o8o, 1o6o, 1o45, 1o3o, 1o25, 1oo5, 1ooo, 985, 98o, 955, 945, 93o, 9oo, 865, 855, 83o, 79o, 765, 755, 72o, 7oo.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 7,6o (breites s, 1 H, -NH-Ph austauschbar), 7,5 - 6,8 (m, 5 H, arom. H), 6,55 (breites "t", 1 H, J = 5 Hz, $-CH_2-NH-$ austauschbar), 3,4 - 2,95 (m, 2 H, $-CH_2-NH-$ verändert nach Austausch), 3,2 - 2,4 (m, 4 H, $-CH_2-N-CH_2-$), 2,23 (s, 3 H, $-N-CH_3$), 2,1 - o,5 (m, 9 H, 2 H C-4, 2 H C-5, 1 H C-3 Piperidinring, $-CH-CH_2-CH_2-CH_2-N-CO-$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 275 (4; M^+), 274 (3), 184 (33), 181 (12), 14o (17), 127 (12), 126 (42), 124 (18), 119 (12), 113 (17), 112 (3o), 11o (24), 99 (37), 98 (41), 96 (17), 94 (15), 93 (82), 84 (22), 77 (14), 71 (24), 7o (34), 66 (19), 65 (16), 58 (1oo), 57 (25), 44 (78), 43 (73), 42 (53), 41 (41), 39 (2o).

$C_{16}H_{25}N_3O$ (275,4) Ber: C 69,78 H 9,15 N 15,26
Gef: C 69,6o H 9,22 N 14,98

Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 94

1,o g 94, 3,15 g HgO, 5,4o g Na_2EDTA, 6o ml 5o proz. Ethanol, rötlich braun verfärbt
Hg: 9o %
DC: 118, 12o, Dimere

Aufarbeitung: Neutralphase: Der ölige Rückstand der Neutralphase enthielt 2- und 6-Piperidon 12o bzw. 118.

Rf: 118 Fließm. V o,2
Rf: 12o Fließm. V o,35

Trennung der Piperidone durch SC, l = 4o cm, ∅ = 2,2 cm, Kieselgel, Elutionsmittel: Fließm. V = $CHCl_3$: Aceton 3o : 7o

N-[3-(1-Methyl-2-oxo-3-piperidyl)-propyl]-N'-phenylharnstoff (12o)

Schmp: 13o - 131 °C (Ethylacetat/Ether) ≙ Lit. [67]
Ausbeute: o,16 g (14 % d.Th.)

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 335o, 3o4o, 294o, 287o, 169o, 161o, 1595, 155o, 1545, 15oo, 144o, 14oo, 138o, 1365, 134o, 131o, 13oo, 125o, 1215, 118o, 114o, 112o, 1o8o, 1o5o, 9oo, 88o, 76o, 695, 68o, 635.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 7,57 - 6,86 (m, 6 H, 5 arom. H, bei 5,46 ppm -NH-Ph austauschbar), 5,77 (breites "t", 1 H, J = 5,6 Hz, $-CH_2-NH-$) 3,43 - 3,o8 (m, 4 H, $-CH_2-N-CH_3$ und $-CH_2-NH-CO-$), 2,92 (s, 3 H, $-N-CH_3$), um 2,27 (m, 1 H, O=C-CH-), 1,99 - 1,43 (m, 8 H, 2 H C-4, 2 H C-5 Piperidinring, $-CH-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CO-$).

Massenspektrum: m/e rel.Int./%) = 289 (2; M^+), 197 (1o), 119 (29), 113 (11), 1o9 (12), 93 (26), 92 (56), 74 (85), 73 (2o), 59 (1oo), 45 (27), 44 (42).

$C_{16}H_{23}N_3O_2$ (289,4) Ber: C 66,41 H 8,o1 N 14,52
Gef: C 66,o4 H 8,o2 N 14,36

N-[3-(1-Methyl-2-oxo-5-piperidyl)-propyl]-N'-phenylharnstoff (11o)

Ausbeute: o,o35 g (3,4 % d.Th.), Öl konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 8,o8 (breites s, 1 H, -NH-Ph, austauschbar), 7,41 - 6,93 (m, 5 H, arom. H), 6,o6 (breites "t", 1 H, $-CH_2-NH-CO-$), 3,19 - 2,83 (m, 4 H, $-CH_2-N-CH_2$, $-CH_2-NH-CO-$), 2,88 (s, 3 H, $-N-CH_3$), 2,41 - 2,29 (m, 2 H, $-CH_2-CO-$), 2,29 - ~1,1 (m, 7 H, 2 H C-4, 1 H C-5 Piperidinring, $-CH-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CO-$).

N-[2-(1-Methyl-3-piperidyl)-ethyl]-N'-phenylharnstoff (93)

2,o g 1o3 und 1,67 g Phenylisocyanat nach Methode I umgesetzt.
Schmp: 99 - 1oo °C (Ethylacetat) Lit. [56] 99,5 - 1oo,5 °
Ausbeute: 3,46 g (94 % d.Th.)
Rf: Fließm. II o,35

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 332o, 319o, 31oo, 3o5o, 298o, 288o, 285o, 279o, 169o, 164o, 1615, 16oo, 1565, 155o, 154o, 15oo, 1485, 147o, 1445, 138o, 137o, 133o, 131o, 13oo, 128o, 124o, 1215, 118o, 117o, 116o, 115o, 111o, 1o75, 1o35, 1o2o, 995, 97o, 94o, 9oo, 87o, 865, 855, 795, 765, 695.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 7,79 (breites s, 1 H, -NH-Ph, austauschbar), 7,33 - 6,92 (m, 5 H, arom. H), 5,69 (breites "t", 1 H, J = 5 Hz, $-CH_2-NH-$ austauschbar), 3,31 - 2,82 (m, 2 H, $-CH_2-NH-$, nach Austausch "t" 3,17 ppm), 2,76 - 2,64 (m, 2 H, H_{eq} an C-2 und C-6 Piperidinring), 2,17 (s, 3 H, $-N-CH_3$), 2,11 - 1,26 (m, 8 H , $-CH-CH_2-CH_2-NH-CO-$, H_{ax} an C-2 und C-6, H_{eq} an C-4, 2 H an C-5 Piperidinring).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 262 (1), 262 (5; M^+), 169 (72), 124 (18), 119 (16), 112 (17), 11o (17), 99 (83), 98 (21), 93 (55), 84 (2o), 71 (15), 7o (27), 66 (14), 58 (7o), 57 (24), 44 (1oo), 43 (45), 41 (38).

$C_{15}H_{23}N_3O$ (262,1) Ber: C 68,93 H 8,87 N 16,o8
Gef: C 69,o4 H 9,oo N 15,69

Hg(II)-EDTA-Debydrierung von 93

1,o g 93, 3,3 g HgO, 5,6 g Na_2EDTA, 6o ml 5o proz. Ethanol, rotgefärbter Ansatz
Hg 89 %
DC: kein 93 mehr, 117, 119, Dimere

Aufarbeitung: Neutralphase: Der Rückstand der CH_2Cl_2-Phase wird nach Filtration über neutrales Al_2O_3 und Elution wieder eingeengt; er enthält 117 und 119.

Rf: 117 Fließm. V o,2
Rf: 119 Fließm. V o,35

Trennung von 117 und 119 durch SC wie bei 94 beschrieben.

N-[2-(1-Methyl-2-oxo-3-piperidyl)-ethyl]-N'-phenylharnstoff (119)

Schmp: 113 - 114 °C (Ethylacetat/Ether)
Ausbeute: o,o8 g (7,6 % d.Th.)

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 334o, 333o, 33oo, 313o, 3o8o, 3o6o, 294o, 286o, 1695, 161o, 156o, 155o, 15oo, 1465, 144o, 14oo, 136o, 1335, 131o, 1275, 125o, 123o, 12oo, 1175, 1155, 1o75, 1o65, 1o45, 1o3o, 995, 97o, 955, 91o, 89o, 85o, 83o, 755, 695, 68o.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 7,83 (breites s, 1 H, -NH-Ph austauschbar), 7,48 - 6,94 (m, 5 H, arom. H), ~ 6,2 (breites "s", 1 H, $-CH_2-NH-$ austauschbar), 3,47 - 3,18 (m, 4 H, $-CH_2-N-CH_3$; $-CH_2-NH-$ verändert nach Austausch), 2,94 (s, 3 H, $-N-CH_3$), 2,48 - 2,28 (m, 1 H, -OC-CH-), 2,16 - 1,53 (m, 6 H, 2 H C-4, 2 H C-5 Piperidinring, $-CH-CH_2-CH_2-NH-CH-$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 275 (1,5;M^+), 183 (12), 14o (22), 119 (16), 113 (45), 112 (29), 93 (1oo), 91 (11), 54 (19), 44 (13), 42 (11), 41 (18), 39 (1o).

$C_{15}H_{21}N_3O_2$ (275,4) Ber: C 65,43 H 7,69 N 15,26
Gef: C 65,23 H 7,74 N 15,18

N-[2-(1-Methyl-2-oxo-5-piperidyl)-ethyl-]N'-phenylharnstoff (117)

Schmp: 121 - 122 °C (Ethylacetat)
Ausbeute: o,o6 g (5,7 % d.Th.)

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 332o, 329o, 323o, 313o, 3o6o, 294o, 287o, 17o5, 1695, 162o, 1595, 155o, 151o, 15oo, 148o, 1465, 144o, 142o, 14oo, 1385, 1375, 136o, 133o, 1325, 131o, 1265,

1225, 1180, 1160, 1115, 1080, 1035, 1015, 995, 940, 890, 835, 750, 695, 620.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 7,75 (breites s, 1 H, -NH-Ph austauschbar), 7,32 - 6,97 (m, 5 H, arom. H), 5,80 (breites m, 1 H, $-CH_2-NH-$ austauschbar), 3,37 - 2,83 (m, 4 H, $-CH_2-NH-$ und $-CH_2-N-CH_3$, verändert nach Austausch), 2,90 (s, 3 H, $-N-CH_3$), 2,43 - 2,23 (m, 2 H, $-OC-CH_2-$), 2,29 - 1,34 (m, 5 H, 2 H C-4, 1 H C-5 Piperidinring, $-CH-CH_2-CH_2-NH-CO-$).

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) = 275 (6, M^+), 156 (21), 119 (46), 113 (36), 112 (24), 111 (15), 98 (16), 94 (12), 93 (100), 91 (29), 70 (14), 66 (15), 65 (14), 64 (20), 55 (20), 44 (38), 42 (23), 41 (18), 39 (18).

$C_{15}H_{21}N_3O_2$ (257,4) Ber: C 65,43 H 7,69 N 15,26
Gef: C 64,98 H 7,65 N 15,09

1-(2-Hydroxy-2-phenyl)-ethylpiperidin (131)

131 wurde wie unter [94] beschrieben dargestellt.
Ausbeute: 50 % d.Th. Lit. [90] 98 % d.Th.
Schmp: 70 °C Lit. [94] 70 - 71 °C
Rf: Fließm. I 0,49

$C_{13}H_{19}NO$ (205,3) Ber: C 76,06 H 9,34 N 6,82
Gef: C 76,28 H 9,48 N 6,76

1-(2-Hydroxy-2-phenyl)-ethyl-2-oxo-piperidin (132)

durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 131 unter Standardbedingungen in 75 - 90 % Ausbeute [74]
Schmp: 112 - 113 °C ($CHCl_3$/Ether) ≙ Lit. [74]
Rf: Fließm. I 0,35

$C_{13}H_{17}NO_2$ (219,3) Ber: C 71,21 H 7,81 N 6,39
C 71,31 H 8,08 N 6,43

---

94) H.J.Roth und A.Brandau, Arch.Pharm.(Weinheim) 292, 761 (1959)

Quecksilber(II)-bis(N,N-diethyldithiocarbamat) (137)

Schmp: 138 - 139 °C (96 proz.Ethanol) grünlich gelbe Plättchen
Rf: Fließm. I o,7

Darstellung: 1o,o g Hg(II)-nitrat und 12,9 g Na(DDTC) x 3 H_2O wurden jeweils in Wasser gelöst und diese Lösungen zusammen gegeben. Es bildete sich ein gelbgrüner Nd..
Ausbeute: 12,o g (42 % d.Th.)

$C_{1o}H_{2o}HgN_2S_4$ (497,o) Ber: C 24,16 H 4,o3 N 5,64
Gef: C 24,22 H 4,oo N 5,56

Trichlormethylquecksilber(II)-chlorid (143)

Aus 5,5 g $HgCl_2$ und 3,7 g Natriumtrichloracetat wurde 143 nach Vorschrift [86] dargestellt.

Schmp: 183 °C ($CHCl_3$) weiße Nadeln, Lit. [86] 193 - 194 °C
Rf: Fließm. IV o,73
Ausbeute: 4,8 g (7o % d.Th.) Lit. [86] 76 %

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 78o, 77o, 715, 665.

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) isotopenkorrigiert = 354 (4; M^+), 319 (25), 284 (6), 237 (18), 2o2 (21), 117 (1oo), 82 (56), 47 (25), 35 (7).

UV-Spektrum: (Methanol): λ max(logε) = 24o (3,7)

CCl_4Hg (334,4) Ber: C 3,39
Gef: C 3,33

Bis(trichlormethyl)quecksilber(II) (147)

Aus 4,o g $HgCl_2$ und 13,56 g Natriumtrichloracetat nach Vorschrift [86]

Schmp: 141 - 142 °C (Methanol/Wasser/$CHCl_3$) Lit. [86] 14o - 142 °C feine Nadeln
Ausbeute: 3,2 g (49 % d.Th.) Lit. [86] 67 %
Rf: Fließm. IV o,66

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 79o, 73o, 7o5, 695, 66o.

Massenspektrum: m/e (rel.Int/%) isotopenkorrigiert = 436 (1;M^+), 4o5 (5), 366 (1), 319 (2), 284 (3), 249 (1), 237 (7), 2o2 (14), 164 (1), 129 (15), 117 (1oo), 82 (29), 47 (2o), 36 (5).

UV-Spektrum: (Methanol): max(log) = 245 (4,o)

C_2Cl_6Hg (437,3) Ber: C 5,49
Gef: C 5,72

Quecksilber(II)dichloro-(1, 4, 7, 1o, 13, 16 Hexaoxacyclooctadecan O^1, O^4, O^7, O^{1o}, O^{13}, O^{16}) (141)

Aus 2,57 g 18-Krone-6 (138) und 2,46 g $HgCl_2$ in 4o ml Methanol [84], Bildung von weißem Niederschlag.

Schmp: Zers. oberhalb 245 °C ($CHCl_3$) Lit. [84] 238 - 249 °C

Ausbeute: 5,1 g (98 % d.Th.)

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 294o, 292o, 289o, 287o, 285o, 284o, 281o, 277o, 273o, 27oo, 267o, 147o, 1445, 1425, 137o, 134o, 128o, 124o, 123o, 113o, 11o5, 1o5o, 96o, 835.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 3,67 (s)

^{13}C-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 7o,26 ("s") , nicht entkoppelt (t, $^1J_{CH}$ = 141 Hz)

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) isotopenkorrigiert = 5o1 (11), 466 (17), 272 (1oo), 264 (5), 263 (1o),237 (9), 221 (7), 2o2 (51), 167 (12), 133 (5), 117 (11), 1o1 (13), 9o (16), 88 (15), 71 (17), 7o (14), 59 (14), 58 (14), 45 (18), 44 (16), 43 (21).

$C_{12}H_{24}Cl_2HgO_6$ (535,8) Ber: C 26,9o H 4,51
Gef: C 27,o5 H 4,55

Trichlormethylquecksilber(II)chloro(1, 4, 7, 1o, 13, 16 hexaoxacyclooctadecan O^1, O^4, O^7, O^{1o}, O^{13}, O^{16}) (144)

1,o g 138 und 1,35 g 143 wurden in 4o ml $CHCl_3$ gelöst, Ungelöstes wurde abfiltriert, die Lösung etwas eingeengt und mit Ether angefällt.

Schmp: etwa bei 16o ^{o} Einsetzen der Zersetzung ($CHCl_3$), weiße, stark lichtbrechende kubische Kristalle
Ausbeute: 1,75 g (74 % d.Th.)
Rf: Fließm. I o,73

IR-Spektrum: (KBr) $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 295o, 292o, 291o, 289o, 287o, 285o, 282o, 279o, 274o, 268o, 197o, 147o, 1445, 144o, 143o, 14o5, 1395, 135o, 1285, 125o, 1235, 123o, 113o, 111o, 1o95, 1o55, 955, 86o, 835, 755, 69o, 66o.

^{1}H-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 3,72 (nicht aufgelöstes symmetrisches m)
($DMSO-d_6$) 3,46 (s)

^{13}C-NMR-Spektrum: ($CDCl_3$) δ/ppm = 7o,34 (s); nicht entkoppelt: 7o,34 (t, $^1J_{CH}$ = 141 Hz)

Massenspektrum: m/e (rel.Int./%) isotopenkorrigiert = 583 (o,o6), 5o1 (5o), 319 (22), 263 (4), 237 (11), 2o2 (25), 177 (7), 175 (5), 133 (21), 131 (8), 117 (88), 1o1 (1o), 89 (66), 87 (65), 82 (43), 75 (25), 61 (26), 6o (27), 47 (1oo).

UV-Spektrum: ($CHCl_3$): λmax(logε) = 246 (3,6)

$C_{13}H_{24}Cl_4HgO_6$ (618,7)

Ber: C 25,24 H 3,91 Cl 22,92 Hg 32,4 O 15,52
Gef: C 25,29 H 3,95 Cl 22,6o Hg 32,o O 15,69

Die bei der Dehydrierung isolierte Komplexverbindung war mit 144 identisch.

7. Literaturverzeichnis

1) H.Möhrle, Arch.Pharm.(Weinheim) 299, 122 (1966) und frühere Mitteilungen
2) H.Möhrle, Chr.Kamper und R.Feil, Z.Naturforsch. 31b, 99 (1976)
3) H.Möhrle und H.Gundlach, Arch.Pharm.(Weinheim) 306, 541 (1973)
4) H.Möhrle und J.Gerloff, Arch.Pharm.(Weinheim) 311, 381 (1978)
5) H.Möhrle und H.J.Hemmerling, Arch.Pharm.(Weinheim) 310, 200 (1977)
6) M.Busch, Dissertation Düsseldorf 1979
7) H.Möhrle und R.Engelsing, Chem.Ber. 106, 1172 (1973)
8) P.Müller, Dissertation Düsseldorf 1979
9) H.Möhrle, Arch.Pharm.(Weinheim) 299, 23 (1966)
10) H.Möhrle und S.Mayer, Arch.Pharm.(Weinheim) 306, 209 (1973)
11) E.Ochiai, "Aromatic Amine Oxides", S.173, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, New York 1967
12) H.Möhrle, Arch.Pharm.(Weinheim) 298, 101 (1965)
13) A.C.Cope, D.C.McLean und N.A.Nelson, J.Am.Chem.Soc. 77, 1628 (1955)
14) W.Awe und F.Demelius, Pharm.Zentralhalle Dtschl. 90, 73 (1951)
15) G.A.Snow, J.Chem.Soc. 1954,2588
16) J.Thesing und H.Meyer, Justus Liebigs Ann.Chem. 609, 46 (1957)
17) J.Sam, W.F.Minor und Y.G.Peron, J.Am.Chem.Soc. 81, 710 (1959)
18) F.Haglid und J.Wellings, Acta Chem.Scand. 17, 1727 (1963)
19) O.Burchardt, B.Jensen und J.K.Larsen, Acta Chem.Scand. 21, 1841 (1967)
20) H.Freytag in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., G.Thieme Verlag Stuttgart 1958, Bd. XI/2, S.191
21) H.Horner und H.Hoffmann, Angew.Chem. 68, 480 (1956)
22) P.T.Sullivan, M.Kester und S.J.Norton, J.Med.Chem. 11, 1172 (1968)

23) K.Ikeda, K.Tsuchida, T.Monma und Y.Mizuno, J.Heterocycl. Chem. 11, 321 (1974)
24) G.R.Clemo und G.A.Swan, J.Chem.Soc. 1945, 603
25) H.Möhrle, Chr.Kamper, J.Herbke, H.J.Novak, D.Wendisch und S.Storp, Monatsh.Chem. 109, 1295 (1978)
26) E.Pretsch, T.Clerc, J.Seibl und W.Simon in "Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden", Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976, H 150
27) D.A.Lightner, R.Nicoletti, G.B.Quistad und E.Irwin, Org.Mass Spectrom. 4, 571 (1970)
28) J.A.Gilpin, Anal.Chem. 31, 935 (1959)
29) M.Hamana, B.Umezawa und K.Noda, Chem.Pharm.Bull. 11, 694 (1963)
30) Chr.Miller, Dissertation FU Berlin 1975
31) V.Boekelheide und W.Feely, J.Am.Chem.Soc. 80, 2217 (1958)
32) A.R.Katritzky, J.Chem.Soc. 1956, 2063
33) A.R.Katritzky und J.M.Lagowski, "Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides", Academic Press, London, New York 1971, S. 368
34) M.Linden, Schriftliche Hausarbeit in Chemie, Erste Staatsprüfung für das Lehramt am Gymnasium, Düsseldorf 1980
35) D.W.Fulhage und C.A. Vander Werf, J.Am.Chem.Soc. 80, 6249 (1958)
36) D.Jerchel, J.Heider und H.Wagner, Justus Liebigs Ann. Chem. 613, 153 (1958)
37) A.G.Cook, "Enamines:Synthesis, Structure and Reactions", Marcel Dekker, New York und London 1969, S. 156
38) S.Petersen und E.Tietze, Chem.Ber. 90, 909 (1957)
39) M.Hasegawa, Yakugaku Zasshi 73, 1326 (1953)
40) E.Ochiai, S.Suzuki, Y.Utsonomiya, T.Ohmoto, K.Nagatomo und M.Itoh, Yakugaku Zasshi 80, 329 (1960)
41) H.Thies und F.W.Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954)
42) D.L.Hammick, J.Chem.Soc. 1926, 1303
43) Y.Kawazoe und M.Tachibana, Chem.Pharm.Bull. 13, 1103 (1965)

44) F.Yoneda, T.Miyamae und Y.Nitta, Chem.Pharm.Bull. 13, 5oo (1965)
45) T.Itai, H.Ogura und S.Kamiya, Eisei Shikensho Hôkoku 74, 121 (1956), C.A. 51 874o f
46) A.R.Katritzky, J.Chem.Soc. 1957, 191
47) M.Hamana und M.Yamazaki, Yakugaku Zasshi 81, 612 (1961)
48) J.B.Tibault und G.Tilman, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 52, 987 (1933)
49) H.Möhrle und H.J.Hemmerling, Arch.Pharm.(Weinheim) 311, 586 (1978)
5o) H.Hellmann und G.Opitz, Chem.Ber. 89, 81 (1956)
51) W.Gebhardt, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 17, 3o4o (1884)
52) W.Chiti und R.Selleri, Farmaco Ed.Sci. 12, 551 (1957)
53) J.van Alphen, Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 56, 529 (1934)
54) E.E.Mikhlina, V.Ya.Vorob'eva und L.N.Yakhontov, Khim. Geterotsikl.Soedin. 197o, 495, C.A. 73 45 42o k
55) H.Wollweber, H.Wilms, R.Hiltmann, K.Stoepel und G.Kroneberg, Arzneim.Forsch. 21, 2o89 (1971)
56) M.M.Robison und B.L.Robison, J.Am.Chem.Soc. 77, 6554 (1955)
57) A.M.Paquin, Z.Naturforsch. 1, 52o (1946)
58) R.B.Wagner und H.D.Zook in "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley und Sons Inc., New York, Chapman und Hall Limited, London, S. 646, 647, 1953
59) S.Sugasawa und Y.Deguchi, Yakugaku Zasshi 76, 968 (1956)
6o) H.Möhrle und R.Schmid, Pharmazie 34, 14 (1979)
61) H.Möhrle und F.Specks, Arch.Pharm.(Weinheim) 3o7, 55o (1974)
62) C.P.Lewis, Analyt.Chem. 36, 1582 (1964)
63) M.A.Baldwin, A.M.Kirkien-Konasiewicz, A.G.Loudon, A.Maccoll und D.Smith, J.Chem.Soc.B 1968, 34
64) H.Kessler und H.Möhrle, Z.Naturforsch. 24b, 3o1 (1969)
65) H.Möhrle und H.Weber, Tetrahedron 27, 3241 (1971)
66) F.Specks, Dissertation FU Berlin 1973
67) H.Möhrle und F.Specks, Arch.Pharm.(Weinheim) 3o8, 499 (1975)

68) M.Claas, Dissertation in Vorbereitung, Universität Düsseldorf
69) C.Schöpf, F.Braun und A.Komzak, Chem.Ber. 89, 1821 (1956)
7o) J.Gadamer, Ber.Dtsch.Pharm.Ges. 29, 156 (1919)
71) J.Knabe, Arch.Pharm.(Weinheim) 292, 416 (1959)
72) H.Möhrle, H.Rohrer und W.Altenschmidt, Arch.Pharm.(Weinheim) 298, 184 (1965)
73) H.Möhrle und H.Gundlach, Arch.Pharm.(Weinheim) 3o2, 291 (1969)
74) H.Möhrle, Arch.Pharm.(Weinheim) 297, 474 (1964)
75) Deutsches Arzneibuch, 6.Aufl.
76) E.Rupp und W.F.Schirmer, Pharm.Ztg. 53, 928 (19o8)
77) F.A.Cotton und G.Wilkinson, Anorganische Chemie, 3.Aufl. S. 551, Verlag Chemie, Weinheim 1972
78) H.Möhrle, Arch.Pharm.(Weinheim) 3oo, 339 (1967)
79) Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie, 8.Aufl., "Quecksilber" Teil B, System Nr.34, S. 273, Verlag Chemie, Weinheim 1965
8o) G.Schwarzenbach, Helv.Chim.Acta 33, 974 (195o)
81) W.Kemula, A.Hulanicki und W.Nawrot, Rocz.Chem. 36, 1717 (1962)
82) C.J.Pedersen, J.Am.Chem.Soc. 89, 2495 (1967)
83) E.Weber und F.Vögtle, Kontakte 1/36 (1977) und weitere Mitteilungen
84) C.J.Pedersen, J.Am.Chem.Soc. 89, 7o17 (1967)
85) M.Makosza und M.Ludwikow, Angew.Chem. 86, 744 (1974)
86) T.J.Logan, J.Org.Chem. 28, 1129 (1963)
87) P.Seiler, M.Dobler und J.D.Dunitz, Acta Cryst. B3o, 2744 (1974)
88) G.Wulfsberg, Inorg.Chem. 15, 1791 (1976)
89) G.Wulfsberg und A.Weiss, J.Chem.Soc.Dalton 1977, 164o
9o) N.J.Leonard und S.P.Hauck, J.Am.Chem.Soc. 79, 5279 (1957)
91) W.Mathes und W.Sauermilch, Justus Liebigs Ann.Chem. 618, 152 (1958)
92) R.Adams und W.Reifschneider, J.Am.Chem.Soc. 79, 2236 (1957)

93) R.G.Kostyanovskii und O.A.Pan'skin, Isv.Akad.Nauk.SSSR, Ser.Khim. 1963, 182 , C.A. 58, 12 5o7 f

94) H.J.Roth und A.Brandau, Arch.Pharm.(Weinheim) 292, 761 (1959)

Lebenslauf

9.5.1951	geboren in Stuttgart-Bad Cannstatt Eltern: Kurt Tröster Doris Tröster geb. Schwegler
1.4.1958-31.3.1962	Maickler-Volksschule in Fellbach
ab. 1.4.197o	Friedrich-Schiller-Gymnasium Fellbach
11.6.197o	Reifeprüfung
1.9.197o-31.8.1972	Apothekerpraktikum Hirsch-Apotheke in Stuttgart
22.9.1972	Pharmazeutische Vorprüfung in Stuttgart
WS 72/73-WS 75/76	Studium der Pharmazie
SS 75 - SS 76	Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
16.1o.1974	Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
12.4.1976	Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
31.5.1976	Approbation als Apotheker
27.8.1976	Ärztliche Vorprüfung
ab 2o.9.1976	wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Pharm.Chemie der Universität Düsseldorf, Beginn der vorliegenden Arbeit unter Anleitung von Herrn Prof.Dr.H.Möhrle
seit 1.8.1977	wissenschaftliche Angestellte

FOTODRUCK J. MAINZ — Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen